

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

сайт: www.siboncoj.ru

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
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г.
в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство № 77-14937.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
в которых должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.

Журнал включен в РЖ и БД ВИНТИ, международную
справочную систему «Ulrich's International Periodicals
Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.
ru), электронную библиотеку «Cyberleninka», онлайн-
платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).
Журнал индексируется в БД «Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ), БД «Scopus».

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 26.02.2018 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 13,25; усл. печ. л. 12,25; уч.-изд. л. 13,50.

Тираж 1000 экз. Заказ 58.

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 17, № 1 2018

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. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, член-корр. РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

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

Д.Г. Заридзе, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Москва, Россия)

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

А.Д. Каприн, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

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

М.А. Красильников, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

А.В. Лисица, д.б.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

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

Л.Н. Любченко, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, 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)

И.В. Решетов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Москва, Россия)

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

В.В. Старинский, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

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

В.А. Ткачук, академик РАН, д.б.н., профессор (г. Москва, Россия)

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

С.А. Тюлядин, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

В.В. Удот, 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. Фрейдин, PhD (Великобритания)

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

Дж. Ша, MS MD, F.A.C.S. (США)

А. Шаха, профессор (Нью Йорк, США)

А.Ю. профессор (Тайвань)

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

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

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:

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

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology

5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

tel.: +7 (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78

fax: +7 (3822) 28-26-86

E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,

AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

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

The journal has been included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree.

The journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), Cyberleninka electronic library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and SCOPUS

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



Signed for publication: 26.02.2018
Format: 60x84 1/8. Litho

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

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 17, № 1 2018

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

N.V. Cherdynseva, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Executive Editors:

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

I.V. Kondakova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

M.I. Davydov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

D.G. Zaridze, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.N. Imyaninov, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia)

A.D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

M.A. Krasilnikov, PhD, Professor (Moscow, Russia)

A.V. Lisitsa, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N.V. Litvyakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

L.N. Lyubchenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

V.M. Moiseenko, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

I.N. Odintsova, PhD, DSc (Tomsk, Russia)

V.M. Perelmutter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

I.V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.V. Starinsky, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zh.A. Startseva, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

V.A. Tkachuk, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

S.A. Tyulyandin, MD, PhD, Professor (Moscow, 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, Professor (Tomsk, Russia)

E.R. Chenykh, MD, PhD, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

V. Kesik, MD, PhD, Professor (Croatia)

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

Tak-Hong Cheung, MBBS, MD, Professor (Hong-Kong, China)

J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)

Ashok Shaha, MD, PhD, F.A.C.S. (New York, USA)

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А.** Стандарты анализа метастатического поражения костных структур по данным современных методов лучевой диагностики 5
- Терещенко И.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Шильникова И.И., Григорьевский Е.Д., Терещенко О.В., Агинова В.В., Дмитриева Н.В.** Место анаэробных микроорганизмов рода *Veillonella* в инфекционных осложнениях у онкологических больных 11

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Коровин М.С., Фоменко А.Н., Лернер М.И., Августинович А.В.** Магнитные наночастицы Cu/Fe с противоопухолевой активностью 19
- Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Усынин Е.А.** Транскрипционный фактор BRN-3 α и рак предстательной железы, связь с особенностями гормональной рецепции и с уровнем активации АКТ/М-TOR сигнального пути 26
- Каюкова Е.В., Белокрыницкая Т.Е., Каюкова Т.В., Хышиктеев Б.С.** Патогенетические и корреляционные взаимосвязи между уровнем короткоцепочечных жирных кислот и характером биологических процессов в клетках экзоцервикса в процессе канцерогенеза 32
- Коршунов Д.А., Климов И.А., Кондакова И.В.** Использование комбинированного подхода – ограничения питательных веществ и химиотерапии – при карциноме легких Льюис 38

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- Моринов Д.Д., Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А., Пономаренко А.П.** Некоторые аспекты анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии при аутотрансплантации почки в хирургии ретроперитонеальных сарком 45
- Сидоров С.В., Чернущ Н.Ю.** Правовые аспекты и нестандартные методы лечения онкологических больных 50

ОБЗОРЫ

- Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А.** Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки 55
- Погребняков И.В.** Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой 64
- Короткий В.Н.** Возможности применения холодной атмосферной плазмы в онкологии (обзор литературы) 72
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г.** Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки 82
- Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., Бухалова В.А.** Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? 92

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Иванцов А.О., Клещев М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котиев Х.Б., Амелина И.Д., Михнин А.Е., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.** Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого 99

ЮБИЛЕИ

- Академик РАН Андрей Владимирович Важенин (к 60-летию со дня рождения) 104

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A. Diagnostic imaging standards for bone metastases	5
Tereshchenko I.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Shilnikova I.I., Grigorievsky E.D., Tereshchenko O.V., Aginova V.V., Dmitrieva N.V. Role of gram-negative anaerobic cocci belonging to the genus <i>Veillonella</i> in infectious complications in cancer patients	11

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Bakina O.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Korovin M.S., Fomenko A.N., Lerner M.I., Avgustinovich A.V. Cu/Fe magnetic nanoparticles with antitumor activity.....	19
Spirina L.V., Gorbunov A.K., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Usynin E.A. Transcription factor BRN-3 α and prostate cancer, relation with hormone receptors and AKT/m-TOR signaling pathway activation	26
Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Kayukova T.V., Khyshtuev B.S. Pathogenic and correlative relationship between the level of short-chain fatty acids and the intensity of biological process in cervical cancer cells during cancerogenesis	32
Korshunov D.A., Klimov I.A., Kondakova I.V. The use of nutrient restriction in combination with chemotherapy in Lewis' lung carcinoma	38

PRACTICE OF ONCOLOGY

Morikov D.D., Rasulov R.I., Dvornichenko V.V., Muratov A.A., Ponomarenko A.P. Some aspects of anesthetic management and postoperative intensive therapy in patients subjected to kidney autotransplantation during surgery for retroperitoneal sarcoma	45
Sidorov S.V., Chernus N.Yu. Legal aspects and unconventional methods of cancer treatment	50

REVIEWS

Bazaeva I.Y., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. The therapeutic challenge in systemic treatment of advanced and recurrent endometrial cancer	55
Pogrebnyakov I.V. Selective intra-arterial chemotherapy (IAC) in treatment at children with the intraocular retinoblastoma	64
Korotky V.N. Feasibility of using cold atmospheric plasma in the treatment of cancer patients (literature review)	72
Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov B.I., Sinilkin I.G. Detection of sentinel lymph nodes in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer	82
Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Valeev A.I., Bukhalova V.A. Management of colorectal anastomotic leak: is it possible to save anastomosis?	92

CASE REPORTS

Ivantsov A.O., Kleshchov M.A., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Amelina I.D., Mikhnin A.E., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Imyanitov E.N. A rare case of multiple-primary cancer in a woman with BRCA1 gene mutation: BRCA-associated ovarian cancer and lung carcinoid tumor	99
--	----

ANNIVERSARIES

Academician of RAS A.V. Vazhenin (60-th year anniversary)	104
---	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-5-10
УДК: 616-006.6-033.2:611.71]-073

Для цитирования: *Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А.* Стандарты анализа метастатического поражения костных структур по данным современных методов лучевой диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-5-10.

For citation: *Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A.* Diagnostic imaging standards for bone metastases. 2018; 17 (1): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-5-10.

СТАНДАРТЫ АНАЛИЗА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТНЫХ СТРУКТУР ПО ДАННЫМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.И. Сергеев, П.М. Котляров, В.А. Солодкий

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, г. Москва, Россия
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Аннотация

Целью исследования явилась попытка создания универсальных критериев диагностики метастатического поражения костей по данным современных методов медицинской визуализации, позволяющих избежать биопсии. Проанализированы данные 90 больных с верифицированными первичными злокачественными опухолями с очаговыми изменениями в костях ($n=278$), минимальный размер очага составлял 1 см. **Методами исследования** являлись мультипараметрическая магнитно-резонансная томография с применением модифицированного протокола сканирования, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Исследования проводились перед началом лечения, через 1 мес после начала терапии, далее через каждые 3 мес сроком до 1 года. **Результаты.** Сформулирован оригинальный «принцип 8 диагностических элементов», позволяющий оценивать основные патологические состояния и процессы, происходящие в костных структурах. На основании анализа и статистической обработки 236 очагов метастатического поражения рассчитана диагностическая информативность каждого из методов и алгоритма в целом, определены референсные значения. Данный подход позволяет повысить точность ранней диагностики за счет более достоверной оценки костных метастазов на ранней стадии, что позволяет снизить или полностью избежать дополнительных биопсий.

Ключевые слова: онкология, метастазы в кости, лучевая диагностика, МРТ.

Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой метастазирования в кости всех наиболее часто встречаемых злокачественных опухолей. По данным ряда авторов, у 40 % больных со злокачественными новообразованиями определяются костные метастазы [1, 2]. Ранняя и точная диагностика костных поражений позволяет проводить адекватное лечение, результатом которого является удовлетворительное качество жизни онкологического больного, а при отсутствии метастазов в паренхиматозные органы значительное продление жизни [3, 4]. Стремительное развитие медицинской инженерии обуславливает совершенствование и модернизацию всех методов диагностической визуализации, позволяет комбинировать новые и существующие методы между собой, проводя так называемые гибридные исследования [5, 6]. Это обуславливает большое количество новой диагности-

ческой информации, что затрудняет интерпретацию данных и применение их на практике врачами клинических специальностей [7]. Это, в свою очередь, формирует необходимость создания универсальных подходов к прочтению и подаче диагностической информации, что является одним из приоритетных направлений в современной рентгенологии [8, 9]. При этом общепринятых систем, разработанных для прицельной диагностики и оценки костных метастазов, нет, а существующие стандарты затрагивают только воспалительные и дегенеративно-дистрофические заболевания суставов, такие как ревматоидный артрит и остеоартрит [10].

Цель исследования – разработать универсальный алгоритм диагностики костных метастазов по данным современных лучевых методов исследования у пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями.

✉ **Сергеев Николай Иванович**, sergeevnickolay@yandex.ru

Материал и методы

В работу включены результаты обследования 90 больных с очаговым поражением скелета, с морфологически верифицированным первичным злокачественным новообразованием различной степени дифференцировки, из которых рак молочной железы определялся у 49 больных, рак предстательной железы – у 19, рак легкого – у 14, рак почки – у 8. С учетом множественного поражения общее количество очагов составило 278.

Период наблюдения не менее 12 мес с оценкой эффекта от проводимой терапии по данным сочетанного анализа всех методов исследования позволил достоверно подтвердить характер выявленных костных изменений. Календарь наблюдения содержал не менее 4 исследований – перед началом лечения, первый месяц после начала лечения, далее каждые три месяца. Морфологическая верификация была проведена у четверых умерших больных по данным аутопсии и прижизненно у 8 больных.

Магнитно-резонансная томография выполнялась на 1,5T аппарате «Атлас X» с использованием диффузионно-взвешенных изображений и динамическим контрастным усилением с введением 15–20 мл парамагнетика с помощью двухколбового автоматического шприца. Проведение однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии подразумевает обязательное выполнение на первом этапе стандартной остеосцинтиграфии с использованием дифосфатов ^{99m}Tc активностью 400–500 МБк. После этого всем пациентам проводилась однофотонно-эмиссионная компьютерная томография с выполнением компьютерной томографии на зону интереса.

Результаты

На основании сочетанного анализа всех методов исследования установлен тип метастатического поражения у 81 больного, 236 очагов наблюдения. У 9 пациентов изменения в костях носили неметастатический характер, у 14 пациентов наблюдалось сочетание патологий – всего 42 очага. Из них дегенеративно-дистрофические изменения, в том числе с наличием отека, определялись в 23 случа-

ях, посттравматические изменения, в том числе с наличием переломов и репаративных костных проявлений, визуализировались в 12 наблюдениях, а общее количество гемангиом у 4 больных равнялось 7. По данным стандартных методик магнитно-резонансной томографии (T1ВИ, T2ВИ, STIR) все виды метастазов имеют гипоинтенсивный сигнал в T1ВИ и наличие гиперинтенсивных включений в STIR – 236 (100 %). При этом остеолитические метастазы имеют незначительно повышенный сигнал на T2ВИ – 81 (34,3 %), остеобластические – пониженный сигнал – 39 (16,5 %), смешанный тип поражения характеризовался гетерогенным МР-сигналом 116 (49,1 %). Анализ данных диффузионно-взвешенных последовательностей оценивался качественно и количественно. Во всех 236 наблюдениях на изображениях с высоким значением b-фактора определялась высокая интенсивность МР-сигнала, с незначительным повышением полутонов яркости в остеолитических поражениях и снижением в остеобластических. На ADC-построениях были определены значения измеряемого коэффициента диффузии в остеолитических, остеобластических очагах, в экстраосальных мягкотканых компонентах с наличием полостей распада (табл. 1).

Полученные результаты позволяют говорить о высоких значениях ИКД в костных метастазах, равных $0,7\text{--}2,1 \times 10^{-3}$ (доверительный интервал = 95 %, Р ген. = $91,5 \pm 3,22$ %). Достаточно большой диапазон значений обусловлен типом метастаза: остеобластические очаги имели сниженный ИКД ($0,7\text{--}1,1 \times 10^{-3}$), 39 наблюдений (16,5 %), а для остеолитических и смешанных поражений были характерны более высокие значения ($1,2\text{--}2,1 \times 10^{-3}$) – 197 (83,5 %) наблюдений. Для дифференциальной диагностики отдельно были проанализированы значения ИКД в желтом костном мозге ($0,1\text{--}0,2 \times 10^{-3}$), в красном костном мозге ($0,3\text{--}0,4 \times 10^{-3}$), в зонах инволютивного остеосклероза (0), а также не в специфических изменениях ($0,37\text{--}1,26 \times 10^{-3}$), результаты которого варьировались в зависимости от патологии.

Для динамического контрастного усиления применялся оригинальный 5-фазный протокол ФГБУ «РНЦРР» (с) с использованием нативной

Таблица 1

Значения измеряемого коэффициента диффузии в очагах костного метастатического поражения и мягкотканых компонентов

Метастазы			
Костные (n=236)		Внекостный мягкотканый компонент	
Литические	Бластические	Солид (n=41)	Некроз (n=18)
Высокая интенсивность МР-сигнала с высоким В-фактором (900+)		Высокая интенсивность МР-сигнала с высоким В-фактором (900+)	
ИКД $>1,2 \times 10^{-3}$		Низкие значения ИКД ($<1,1 \times 10^{-3}$) (по аналогии с солидными опухолями)	

(0 сек), артериальной (25 сек), венозной (25 сек), ранней отсроченной (50 сек) и поздней отсроченной фаз (150 сек). На основании анализа 236 очагов поражения удалось установить 3 основных типа кровоснабжения, характерных для метастатического поражения, получивших свои названия в зависимости от распределения парамагнетика в сосудистом русле. Первый тип – «быстрое накопление – быстрое вымывание», отличительным признаком которого является отсутствие визуализации дополнительных фазовых компартментов, 74 (31,3 %) наблюдения. Второй тип – «быстрое накопление – медленное вымывание», характерным признаком которого может являться так называемый эффект повторения – общий тип кривой аналогичен неизменной костной ткани, однако максимальный уровень фиксации парамагнетика в артериальную фазу повышен в 2 и более раза – 121 (51,3 %) очаг. Третий тип «быстрое накопление – медленное накопление», характеризуется отсутствием выведения контрастного агента на 5+ минуте, 41 (17,4 %) очаг.

По данным гибридного исследования, ОФЭКТ/КТ на КТ-фрагменте остеолитические очаги визуализировались в виде зоны снижения костной плотности в диапазоне +15–+75 единиц Хаунсфилда с неровными, нечеткими контурами, что наблюдалось в 81 (34,3 %) случае. Остеобластический тип по данным компьютерной томографии определялся в 39 (16,5 %) наблюдениях в виде участков неоднородного повышения плотности в диапазоне

+200–+650 единиц Хаунсфилда очагового или диффузного характера. Зоны смешанного поражения в 116 (49,1 %) наблюдениях определялись участками неравномерно сниженной и повышенной плотности в пределах +90–+230 ЕХ, имели нечеткие, неровные контуры.

По данным радионуклидных исследований очаги метастатического поражения с наличием элементов активного остеобластического процесса имеют повышенный процент гиперфиксации радиофармпрепарата – от +100 % до +730 %, что определялось суммарно в 155 (63,7 %) наблюдениях. При этом представляется достаточно затруднительным провести четкую грань между метастазами остеобластического и смешанного характера, однако это можно косвенно предположить по снижению уровню накопления индикаторов в смешанных метастазах, не превышающих половины максимальных значений. При анализе очагов с преобладанием литического компонента 81 (34,3 %) коэффициент дифференцированного накопления РФП зависел от характера и выраженности процесса и имел отрицательные значения относительно 100 % нормы контралатеральной неизменной стороны (эффект гипонакопления) или имел значения, не превышающие +65 %, т.е. суммарно 165 % (рис. 1).

Общая диагностическая информативность комплексного подхода составила 97,8 % (231/236) при первичном нативном исследовании и 99,5 % (235/236) при повторном исследовании.

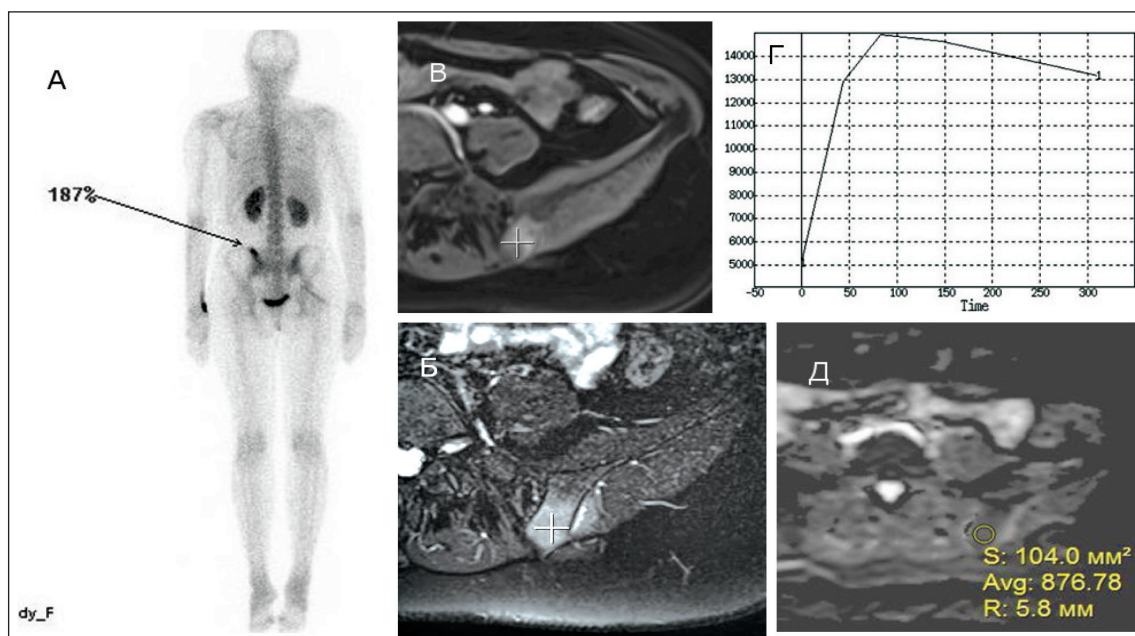


Рис. 1. Пациентка Н., 1971 г.р., с диагнозом аденокарцинома молочной железы, метастатическое поражение левой подвздошной кости. По данным ОСГ (А) отмечается умеренно повышенный процент фиксации РФП в левой подвздошной кости. По данным МРТ в режиме STIR (Б) отмечается равномерно повышенный сигнал в этой зоне, с повышенным накоплением парамагнетика при ДКУ (В) со вторым патологическим вариантом микроциркуляции (Г), ИКД в очаге поражения равен $0,87 \times 10^{-3}$ (Д)

Таблица 2

«Принцип восьми диагностических элементов»

Название группы	Количество элементов	Название элементов	Модальность / Характеристика
Первая группа «Визуализация»	3	T1ВИ, T2ВИ, STIR	MPT. Дает общее представление о характере изменений и позволяет предположить начальный диагноз
Вторая группа «Клеточная организация»	2	ДВИ, ИКД	MPT. Позволяет выявить дополнительные очаги, оценить их клеточную плотность
Третья группа «Васкуляризация»	1	ДКУ	MPT. Характер кровоснабжения изучаемого объекта
Четвертая группа «Пролиферация»	2	HU, КДН	ОСГ. Количество активных остеобластов нормального или атипического строения. КТ. Оценка структуры очага

Предлагаемые стандарты анализа метастатического поражения костных структур

Анализ результатов обследования метастатического поражения костных структур позволил сформулировать так называемый «*принцип 8 диагностических элементов*» для решения вопросов дифференциальной диагностики. Он заключается в выделении наиболее значимых измеряемых элементов изучаемых методов, влияющих на формирование диагноза. К ним относятся уровень интенсивности МР-сигнала на T1, T2, STIR взвешенных изображениях, тип патологического накопления при ДКУ, интенсивность сигнала и значения измеряемого коэффициента диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях. По данным КТ наиболее целесообразно использовать количественный элемент плотности, измеряемый в единицах Хаунсфилда, а по данным радионуклидных методов – коэффициент или процент дифференцированного накопления. Каждый из изучаемых элементов характеризует определённый функционально-анатомический параметр происходящих процессов в изучаемой костной ткани и не дублирует остальные. Это позволило определить последовательность применения элементов и логично разделить их на 4 группы в зависимости от их диагностического значения (табл. 2).

В разделе «Результаты» на основании анализа 236 измерений в метастатических костных очагах приведены диапазоны референсных значений диагностических элементов, выраженные в качественных и количественных критериях. Каждому диагностическому элементу соответствует среднее процентное значение 12,5 %, при совпадении всех значений обуславливающее 99,9 % (условные 100 %) метастатическое поражение костной ткани у больных с верифицированным диагнозом первичной злокачественной опухоли. При этом ценность каждого элемента может варьироваться в зависимости от степени выраженности в диапазоне 10–15 %.

Обсуждение

Предлагаемый алгоритм обследования не включает данные классической рентгенографии и позитронно-эмиссионной томографии. Такой подход обусловлен относительно низкой чувствительностью рентгенографии к костным метастазам. По данным ряда авторов, для достоверной постановки диагноза необходима потеря не менее 25–30 % костного матрикса, что делает это методом поздней диагностики [11]. Исключение ПЭТ основывается на отсутствии единых показаний для проведения подобных исследований при различных морфологических формах первичных злокачественных опухолей. Стандартное исследование с фтор-дезоксиглюкозой может иметь ложноотрицательные заключения метастатического поражения костей при раке желудка, почки, легкого и предстательной железы, в то время как ОФЭКТ и МРТ могут быть более эффективными [12, 13]. Для прицельного ПЭТ-сканирования костной ткани известна методика с использованием молекул фторида натрия, меченных ^{18}F . Однако целесообразность широкого применения такой технологии сомнительна ввиду сниженного качества изображения, полученного от остальных анатомических объектов [14]. Для определения распространённости рака предстательной железы проводятся ПЭТ-исследования с холином, что, в свою очередь, накладывает ограничения по наличию радионуклида в лечебных учреждениях [15, 16].

Заключение

Предложенный алгоритм обследования и новый диагностический принцип могут иметь решающее значение в определении метастатического поражения костных структур любой локализации, в ситуациях, когда биопсия кости затруднена или невозможна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Padalkar P., Tow B. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. *Indian J Orthop.* 2011 Jul; 45 (4): 307–13. doi: 10.4103/0019-5413.82333.
2. Pearce T., Philip S., Brown J., Koh D.M., Burn P.R. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol.* 2012 Aug; 85 (1016): 1102–6. doi: 10.1259/bjr/30649204.
3. Klaff R., Berglund A., Varenhorst E., Hedlund P.O., Jönler M., Sandblom G.; Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Clinical characteristics and quality-of-life in patients surviving a decade of prostate cancer with bone metastases. *BJU Int.* 2016 Jun; 117 (6): 904–13. doi: 10.1111/bju.13190.
4. Wu J.S., Monk G., Clark T., Robinson J., Eigel B.J., Hagen N. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Sep; 18 (7): 539–44.
5. Сергеев Н.И., Фомин Д.К., Котляров П.М., Солодкий В.А. Сравнительное исследование возможностей ОФЭКТ/КТ и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов. *Вестник РНЦРП.* 2015; 3: 8.
6. Сергеев Н.И. Лучевые методы в диагностике метастатического поражения костной системы. *Медицинская визуализация.* 2011; 4: 46–51.
7. Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация.* 2011; 4: 14–20.
8. Grimm L.J., Zhang J., Baker J.A., Soo M.S., Johnson K.S., Mazurowski M.A. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype. *Breast J.* 2017 Sep; 23 (5): 579–582. doi: 10.1111/tbj.12799.
9. Борсуков А.В. Быть или не быть TI-RADS: полемические заметки с евразийского форума по раку щитовидной железы. *Эндокринная хирургия.* 2016; 3: 33–36.
10. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А., Карлова Н.А., Бусько Е.А., Гаврилов П.В., Сперанская А.А. Современные стандарты анализа лучевых изображений. *Руководство для врачей.* СПб., 2017. 3–4.
11. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и терапии). М.: Медицина, 2000. 425.
12. Долгушин М.Б., Котельникова Т.М., Соболева О.И., Голанов А.В., Зайцева А.Ю., Радкевич Л.А., Корниенко В.Н. Исследование всего тела у больных с метастазами в головной мозг: МР-ДВИ, ПЭТ и ОФЭКТ/КТ. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2009; 4–6: 58–64.
13. Петруев В.М., Тищенко В.К., Красикова Р.Н. 18-F-ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2016; 4: 3–14.
14. Lapa P., Marques M., Costa G., Lima J.P. The value of quantitative analysis in 18F-NaF PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 MarApr; 36 (2): 78–84.
15. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухоморова О.В., Сильченков А.В., Бирюков В.А., Широкопад В.И. Диагностика рецидива рака предстательной железы по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-ХОЛИНОМ у пациентов после радикальной простатэктомии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2015; 60 (5): 50–58.
16. Giovacchini G., Giovannini E., Leoncini R., Riondato M., Ciarmiello A. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep; 44 (10): 1751–76. doi: 10.1007/s00259-017-3700-x.

Поступила 22.11.17
Принята в печать 12.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеев Николай Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. SPIN-код: 2408-6502. AuthorID: 720796.

Котляров Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-код: 1781-2199. AuthorID: 194339.

Солодкий Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9556-6556. AuthorID: 440543.

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

DIAGNOSTIC IMAGING STANDARDS FOR BONE METASTASES

N.I. Sergeev, P.M. Kotlyarov, V.A. Solodkiy

Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russia
86, Profsoyuznaya Str., 117997-Moscow, Russia. E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was an attempt to create universal criteria for the diagnostic imaging of bone metastases allowing biopsy to be avoided. **Material and methods.** Scans from 90 patients with verified primary malignant tumors and focal bone lesions in the (n=278) were analyzed. The minimal size of the focal bone lesion was 1 cm. All patients underwent multiparameter magnetic resonance imaging with a modified scanning protocol and single-photon emission computed tomography combined with computed tomography. Diagnostic evaluation was performed before starting treatment, 1 month after starting therapy, then every 3 months for 1 year. **Results.** The original «principle of 8 diagnostic elements» had been created, allowing the assessment of the main pathological conditions and processes occurring in bone structures. Based on the analysis and statistic processing of 236 foci of metastatic lesion, the diagnostic informative value of each of the imaging modalities and the algorithm as a whole were assessed, and the reference values were determined. This approach allowed the accuracy of early diagnosis to be improved due to a more reliable evaluation of bone metastases at an early stage, thus reducing or completely avoiding additional biopsies.

Key words: oncology, bone metastases, diagnosis, MRI.

REFERENCES

1. Padalkar P., Tow B. Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis. *Indian J Orthop.* 2011 Jul; 45 (4): 307–13. doi: 10.4103/0019-5413.82333.
2. Pearce T., Philip S., Brown J., Koh D.M., Burn P.R. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol.* 2012 Aug; 85 (1016): 1102–6. doi: 10.1259/bjr/30649204.
3. Klaff R., Berglund A., Varenhorst E., Hedlund P.O., Jönler M., Sandblom G.; Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Clinical characteristics and quality-of-life in patients surviving a decade of prostate cancer with bone metastases. *BJU Int.* 2016 Jun; 117 (6): 904–13. doi: 10.1111/bju.13190.
4. Wu J.S., Monk G., Clark T., Robinson J., Eigel B.J., Hagen N. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Sep; 18 (7): 539–44.
5. Sergeev N.I., Fomin D.K., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A. Comparative study of the possibilities of spect/ct and magnetic resonance imaging whole body in the diagnosis of bone metastases. *Newsletter of RSCRR.* 2015; 3: 8. [in Russian]
6. Sergeev N.I. Radiation methods in the diagnosis of metastatic lesions of the bone system. *Medical Visualization.* 2011; 4: 46–51. [in Russian]
7. Kotlyarov P.M. Multislice computed tomography of the lungs a new stage in the development of radiation diagnosis of lung diseases. *Medical Visualization.* 2011; 4: 14–20. [in Russian]
8. Grimm L.J., Zhang J., Baker J.A., Soo M.S., Johnson K.S., Mazurowski M.A. Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype. *Breast J.* 2017 Sep; 23 (5): 579–582. doi: 10.1111/tbj.12799.
9. Borsukov A.V. To be or not to be TI-RADS: polemical notes from the Eurasian forum on thyroid cancer. *Endocrine Surgery.* 2016; 3: 33–36. [in Russian]
10. Trofimova T.N., Mishenco A.V., Minko B.A., Karlova N.A., Bysko E.A., Gavrilov P.V., Speranskaya A.A. Modern standard analysis of X-ray images. *Guidelines for Physicians.* St.-Petersburg, 2017. 3–4. [in Russian]
11. Lindenbraten L.D., Korolyuk I.P. *Medical radiology (the basis of radiation diagnosis and therapy).* Moscow, 2000. 425. [in Russian]
12. Dolgushin M.B., Kotel'nikova T.M., Soboleva O.I., Golanov A.V., Zgyzceva A.Yu., Radkevich L.A., Kornienko V.N. Whole-body examination patients with metastases in the brain: MR-DWI, PET and SPECT/CT. *Newsletter of Roentgenology and Radiology.* 2009; 4–6: 58–64. [in Russian]
13. Petriev V.M., Tishchenko V.K., Krasikova R.N. 18-F-FDH and other labeled glucose derivatives for use in radionuclide diagnostics of oncological diseases (review). *Chemical and Pharmaceutical Journal.* 2016; 4: 314. [in Russian]
14. Lapa P., Marques M., Costa G., Lima J.P. The value of quantitative analysis in 18F-NaF PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 MarApr; 36 (2): 78–84.
15. Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Silchenov A.V., Birukov V.A., Fhirokarad V.I. Diagnosis of recurrence of prostate cancer according to PET/CT with 11C-Holin in patients after radical prostatectomy. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2015; 60 (5): 50–58. [in Russian]
16. Giovacchini G., Giovannini E., Leoncini R., Riondato M., Ciarmiello A. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep; 44 (10): 1751–76. doi: 10.1007/s00259-017-3700-x.

Received 22.11.17
Accepted 12.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Nikolai I. Sergeev, MD, DSc, Leading Research Associate, Department of New Technologies and Semiotics of Diagnostic Imaging, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology (Moscow, Russia). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. SPIN-code: 2408-6502. AuthorID: 720796.

Petr M. Kotlyarov, MD, Professor, Head of the Department of New Technologies and Semiotics of Diagnostic Imaging, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-code: 1781-2199. AuthorID: 194339.

Vladimir A. Solodkiy, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Russian Research Center of Roentgenology and Radiology (Moscow, Russia). SPIN-code: 9556-6556. AuthorID: 440543.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Терещенко И.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Шильникова И.И., Григорьевский Е.Д., Терещенко О.В., Агинова В.В., Дмитриева Н.В. Место анаэробных микроорганизмов рода *Veillonella* в инфекционных осложнениях у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-11-18.

For citation: Tereshchenko I.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Shilnikova I.I., Grigorievsky E.D., Tereshchenko O.V., Aginova V.V., Dmitrieva N.V. Role of gram-negative anaerobic cocci belonging to the genus *Veillonella* in infectious complications in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-11-18.

МЕСТО АНАЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ РОДА *VEILLONELLA* В ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.В. Терещенко¹, З.В. Григорьевская¹, И.Н. Петухова¹, И.И. Шильникова¹,
Е.Д. Григорьевский², О.В. Терещенко³, В.В. Агинова^{1,4}, Н.В. Дмитриева¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: in.ter68@inbox.ru¹

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

МЗ РФ, г. Москва, Россия²

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: mrjake916@gmail²

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, Россия³

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: invrtdforest@gmail.com³

ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж № 1», г. Москва, Россия⁴

127206, г. Москва, Чуксин тупик, 6. E-mail: avkn@mail.ru⁴

Аннотация

Микробиологическое исследование при помощи масс-спектрометрии на сегодняшний день является наиболее оптимальным и экономически обоснованным методом идентификации анаэробных микроорганизмов у онкологических больных. Наиболее проблемными в онкологической клинике были выявлены *V. parvula*, *V. dispar* и *V. atypica*. Все штаммы *Veillonella spp.* были чувствительны к имипенему. Однако отмечалась устойчивость анаэробных бактерий к препаратам группы пенициллинов, метронидазолу. Идентификация и определение чувствительности анаэробных микроорганизмов занимают достаточно много времени (7–10 дней). Распространение резистентных штаммов анаэробных микроорганизмов создаёт определенные проблемы при планировании эмпирических режимов терапии у онкологических больных. Необходим взвешенный подход к планированию эмпирической тактики при подозрении на наличие у больного анаэробной инфекции, поскольку неадекватные эмпирические режимы терапии существенно ухудшают прогноз. Нерациональное использование метронидазола ведет к продолжению нарастания резистентности среди анаэробных микроорганизмов.

Ключевые слова: клинические изоляты *Veillonella spp.*, грамотрицательные кокки, анаэробные инфекции, MALDI-TOF MS, резистентность к антибиотикам, онкологические больные.

Инфекции, вызванные неклостридиальными анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных встречаются достаточно редко. Однако если они возникают, то вызывают серьезные проблемы в их лечении. Инфекционные осложнения, вызванные анаэробными микроорганизмами, – актуальная проблема [1, 2]. В целом риск развития инфекционных осложнений у онкологических больных выше, чем у пациентов хирургического профиля. Это объясняется рядом факторов: тече-

нием основного заболевания, иммунодефицитом, который имеется у онкологических больных, частыми инвазивными манипуляциями, предшествующей лучевой и полихимиотерапией [3]. Инфекционные осложнения, вызванные анаэробными микроорганизмами или аэробно-анаэробными ассоциациями, могут протекать у онкологических пациентов крайне тяжело. Сложности культивирования анаэробов не позволяют своевременно диагностировать в биоматериале строго анаэроб-

ные микроорганизмы. Для их «выращивания» необходимо специальное оборудование, так как анаэробы культивируют в «строгих» условиях, в бескислородной среде. Кроме того, нужны подготовленные микробиологи, знающие технологию культивирования анаэробов [2]. Большая часть лабораторий в России не располагает такими ресурсами. В результате при назначении терапии врачи не учитывают возможность наличия анаэробной инфекции, что, в свою очередь, ведет к неэффективности стартовой антибактериальной терапии, росту показателей атрибутивной летальности, увеличению количества койко/дней и финансовых затрат, а также к росту резистентности анаэробной инфекции к антибиотикам, используемым в лечебном учреждении [3]. В настоящее время появилось большое количество устойчивых к стандартным антибактериальным препаратам анаэробов [4]. *Veillonella spp.* – один из наиболее проблемных анаэробных грамотрицательных кокков. *Veillonella spp.* является этиологическим агентом инфекций кровотока [4–6], эндокардитов [7, 8], менингитов [9], пневмоний [10]. Чаще всего в биоматериале микроорганизм выделяется в ассоциациях с другими госпитальными патогенами. Пристального внимания заслуживают штаммы *Veillonella parvula*, *Veillonella dispar* и *Veillonella atypica*. Идентификация бактерий методом секвенирования гена *16S rRNA* является «золотым стандартом» лабораторной диагностики. Однако точность метода неоднозначна. Необходимы дополнительные исследования [11, 12]. Прямой MALDI-масс-спектрометрический метод позволяет экономически более выгодно и быстро идентифицировать анаэробные микроорганизмы, заменив трудоемкие биохимические и антигенные методы идентификации [13–19]. Внедрение масс-спектрометрического метода идентификации в микробиологию явилось крупным прорывом в систематике бактерий за последнее десятилетие [13]. В результате возможно своевременно диагностировать анаэробную инфекцию и грамотно планировать лечебную тактику.

Цель исследования – оценить уровень резистентности штаммов *Veillonella spp.* к пеницилину, метронидазолу, амоксициллину/клавуланату, имипенему при различных инфекционных осложнениях у онкологических больных.

Материал и методы

Работа выполнялась с 2004 по 2016 г. на базе лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Изучено 70 биоматериалов онкологических больных: раневое отделяемое, содержимое полостей, абсцессов, желчь, кровь. Выделен и проанализирован 71 штамм анаэробных грамотрицательных кокков. Первичный посев биоматериала производили на агар Шедлера (с добавлением гема, ме-

надиона и 5 % дефибрированной крови крупного рогатого скота) и тиогликолевый бульон. Инкубация осуществлялась в строго анаэробных условиях с использованием газогенерирующих пакетов Gas Pak или системы Anaero Gen при температуре 37°C в течение 48–72 ч. После получения роста колоний на агаре Шедлера штаммы повторно рассевали на чашки с агаром Шедлера и чашки с 5 % кровяным агаром. Далее инкубировали в течение 24 ч: чашки с агаром Шедлера – в анаэробных условиях, с 5 % кровяным агаром – в аэробных. Рост колоний на 5 % кровяном агаре через 24 ч свидетельствовал об отсутствии строго анаэробной флоры в данном материале.

Последующую идентификацию микроорганизмов осуществляли с использованием современных микробиологических анализаторов: Walk Away, Vitek-2, Micro Scan. С использованием прямого MALDI-масс-спектрометрического метода дополнительно изучалась вариабельность MALDI-масс-профилей штаммов *Veillonella spp.*, выделенных по единому протоколу от онкологических больных. Согласно инструкции производителя, коэффициент достоверности (Score Value) – биостатистический параметр, который отражает степень совпадения спектра неизвестного микроорганизма со спектром референсного микроорганизма. Чем выше Score Value, тем полнее совпадение. Score 2.000–3.000 – достоверная идентификация до вида. Score 1.700–1.999 – достоверная идентификация до рода. Score 0.000–1.699 – недостоверная идентификация.

Из клинического образца мы выделили 1 штамм *Acidaminococcus intestine*, который по структуре генетически сходен с *Veillonella spp.*, поэтому включили его в наши исследования [20]. Фенотипическая и биохимическая дифференциация между видами затруднена. Большинство *Veillonella spp.*, а также виды других анаэробных грамотрицательных кокков не были включены в базы данных экспертной системы Walk Away. Сохраняли, например, только один вид *Veillonella* – *V. parvula*. В работе с оборудованием Micro Scan и Vitek мы использовали Rapid 32A или Vitek – 2 ANC.

Штаммы хранили при температуре –70°C. Чувствительность определяли с помощью Walk Away, Vitek-2 и E-тестов. Контрольные минимально ингибирующие концентрации антибиотиков оценивали согласно критериям EUCAST (табл. 1).

Результаты

Чаще всего выделяли *V. parvula* – 37 штаммов (53 %), а затем *V. dispar* – 16 (23 %) и *V. atypica* – 16 (23 %). Основным источником выделения *Veillonella spp.* была желчь – в 25,7 %; отделяемое из брюшной полости – в 24,3 %; нижние дыхательные пути – в 22,9 %; раневое отделяемое – в 20 %; из области эндопротеза – в 4,3 %; из крови и мочевыводящих путей – по 1,4 % случаев (табл. 2).

Таблица 1

Минимально ингибирующие концентрации МИК (мкг/мл) антибиотиков по EUCAST

Антимикробный препарат	≤S	>R
Бензилпенициллин	≤0,25	>0,5
Амоксициллин/клавуланат	≤4	>8
Имипенем	≤2	>8
Метронидазол	≤4	>4

Таблица 2

Штаммы *Veillonella* spp., выделенные из различных клинических образцов

Клинические образцы n=70	Штаммы <i>Veillonella</i> spp.			
	<i>V. parvula</i> (n=37, 53 %)	<i>V. dispar</i> (n=16, 23 %)	<i>V. atypica</i> (n=16, 23 %)	<i>V. denticariosi</i> (n=1, 1 %)
Инфекции нижних дыхательных путей 16/70 (22,9 %)	8/37 (21,6 %)	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)	-
Интраабдоминальные инфекции 17/70 (24,3 %)	11/37 (30 %)	3/16 (18,7 %)	3/16 (18,7 %)	-
Желчь 18/70 (25,7 %)	10/37 (27 %)	1/16 (6,3 %)	7/16 (43,8 %)	-
Раневое отделяемое 14/70 (20 %)	6/37 (16,2 %)	6/16 (37,4 %)	2/16 (12,5 %)	-
Инфекции эндопротеза 3/70 (4,3 %)	1/37 (2,6 %)	1/16 (6,3 %)	-	1/1 (100 %)
Мочевые инфекции 1/70 (1,4 %)	1/37 (2,6 %)	-	-	-
Кровь 1/70 (1,4 %)	-	1/16 (6,3 %)	-	-

Одновременно из одного клинического образца (плевральная жидкость) были выделены два разных вида: *V. atypica* и *V. dispar*. Поскольку *V. atypica* образует более крупные колонии, чем *V. dispar*, одним пересевом удалось получить «чистые» культуры *Veillonella* spp. Единственный штамм *Veillonella denticariosi* был выделен из аспирата перипротезной области у ребенка с хондросаркомой бедренной кости. Всего лишь один штамм *Acidaminococcus intestine* выделили из абсцесса в брюшной полости пациента с раком прямой кишки. *V. parvula* и *V. atypica* наиболее часто выделялись из образцов желчи, всего лишь один штамм *V. dispar* был выделен из желчи. Однако *V. parvula* и *V. dispar* по сравнению с *V. atypica* чаще выделялись из абсцессов и хирургических ран. Все изоляты *Veillonella* spp. были выделены в сочетании с аэробной микрофлорой, и ни один изолят не был выделен в монокультуре, включая образцы крови.

Результаты идентификации MALDI-TOF MS показали спектры хорошего качества: всего 68 изолятов (95,7 %) были идентифицированы с оценкой совпадения выше 2.000, среди которых 17 изолятов (23,9 %) были идентифицированы с оценками выше 2.300. Только один изолят *V. dispar* и 2 изолята *V. parvula* были идентифицированы с показанием Scores от 1.900 до 1.999. Виды *dispar/*

parvula анаэробных бактерий рода *Veillonella* имеют генетическое сходство, и их дифференциация затруднена. Выделенный из аспирата перипротезной области штамм *V. denticariosi* сгенерировал оценку 2.323, и *Acidaminococcus intestine*, выделенный из кишечника, обозначил оценку совпадения – 2.346 (табл. 3).

Рассмотрим распределения МИК среди 64 изолятов, представленных в табл. 4. Количество чувствительных штаммов к пенициллину среди *V. parvula* и *V. dispar* составило 14,3 % (5/35) и 15,4 % (2/13). Ни один из 15 штаммов *V. atypica* не был чувствителен к пенициллину. Минимально ингибирующие концентрации пенициллина G варьировали от 0,25 мкг/мл до 32 мкг/мл. Единственный изолят *V. denticariosi* показал устойчивость к пенициллину.

Таким образом, мы обнаружили, что изоляты *Veillonella* spp. обладают очень высокой устойчивостью к пенициллину, который мы не можем использовать в клинической практике для лечения инфекционных осложнений. Показатель в клинике колеблется от 85 до 100 %, в зависимости от вида. Среди изолятов *Veillonella* spp. также прослеживается устойчивость к амоксициллин/клавуланату. Так, для изолятов *V. parvula* и *V. dispar* диапазон MIC составлял 0,12 мкг/мл – 32 мкг/мл, а для изо-

Таблица 3

Распределение изолятов анаэробных грамотрицательных кокков на основе полученных оценок совпадения Scores (n=70)

Анаэробные Грам(-) кокки / количество штаммов/	Количество штаммов с оценкой спектра MALDI		
	2.300–2.500	2.000–2.299	1.900–1.999
<i>Veillonell aparvula</i> /37/	4 (23,5 %)	31 (61 %)	2 (66,3 %)
<i>Veillonella dispar</i> /16/	4 (23,5 %)	11 (21,5 %)	1 (33,3 %)
<i>Veillonella atypica</i> /16/	7 (41,2 %)	9 (17,5 %)	-
<i>Veillonella denticariosi</i> /1/	1 (5,9 %)	-	-
<i>Acidaminococcus intestine</i> /1/	1 (5,9 %)	-	-
Всего	17 (24 %)	51 (71,8 %)	3 (4,2 %)

лятов *V. atypica* характерны более узкие показатели минимально ингибирующей концентрации: 1 мкг/мл – 16 мкг/мл. 19 (61,5 %) штаммов *V. parvula*, 6 (46,1 %) *V. dispar* и 9 (60,0 %) *V. atypica* были чувствительны к амоксициллин/клавуланату.

Неожиданные результаты были получены для бактерий рода *Veillonella* по отношению к метронидазолу. Чувствительность к метронидазолу *V. dispar* и *V. atypica* составляла 46,2 % (6/13) и 60 % (9/15) соответственно. Всего лишь 11,4 % (4/35) штамма *V. parvula* были чувствительны к метронидазолу. Для одного изолята *V. parvula* значения минимально ингибирующих концентраций были крайне высоки и составили 128 мкг/мл, а для двух штаммов определились на уровне >256 мкг/мл. Доля изолятов *V. parvula*, *V. dispar* и *V. atypica* умеренно устойчивых/устойчивых к метронидазолу составляла 54,3 %, 46,2 % и 26,7 % соответственно.

Все исследуемые штаммы были высокочувствительны к имипенему.

Обсуждение

Риск развития инфекции у онкологических больных несравненно выше относительно других пациентов хирургического профиля. Предрасполагающим фактором выступают иммунодефицитное состояние, большое количество инвазивных диагностических и лечебных вмешательств. Наиболее часто *Veillonella spp.* выделялись из абсцессов, хирургических ран, при перитонитах, холангитах, эмпиемах и распаде опухоли. Чаще всего выделялись *V. parvula*, как правило из полости абсцесса и желчных путей. *V. dispar* чаще всего выделялись из ран и плевральной жидкости. За исследуемый период выделен один штамм *V. dispar* из желчи. В то же время штаммы *V. atypica* чаще выделялись из желчных путей и плевральной жидкости.

Поскольку *Veillonella spp.* редко выделяется в монокультуре из клинического материала, этому микроорганизму не уделяется достаточного внимания как этиологически важному агенту в возникновении инфекции. В литературе мало данных о частоте высеваемости и местах локализации *Veillonella spp.* Как правило, этот анаэроб выделяется

из ротовой полости, бронхоальвеолярных лаважей, легких [16, 21].

В наших исследованиях *Veillonella spp.* выделяли в основном из желудочно-кишечного тракта и желчных путей. Поскольку грамотрицательные анаэробные кокки могут вызывать ряд серьезных инфекций, их родовая и видовая идентификация необходима.

Некоторые авторы продемонстрировали высокую достоверность определения *Veillonella spp.* до уровня видов на аппарате MALDI-TOF MS. Veloo et al. определили 10 штаммов *V. parvula* с Score между 2.822 и 2.416 [19]. Barreau et al. идентифицировали 28 изолятов *V. parvula* и один штамм *V. ratti* со счетом выше 1.900 [16]. Эти исследования доказывают, что на сегодняшний момент MALDI-TOF MS является более надежным, точным, быстрым способом для определения родовой и видовой принадлежности не только аэробных, но и анаэробных микроорганизмов.

В нашей лаборатории все штаммы были идентифицированы – 100 % до уровня рода и 95,8 % до вида. Использование MALDI-TOF спектрометра позволяет экономить время, что очень важно в работе микробиолога. Онкологические больные подвергаются химиотерапевтическому и радиационному лечению, которое может изменить биохимический профиль патогена. В связи с этим фенотипическая идентификация становится проблематичной.

Из-за отсутствия достаточного количества научных статей, материалов о *Veillonella spp.* в литературе мало данных об антимикробной чувствительности этого микроорганизма. Стратегия лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями рода *Veillonella*, давно не пересматривалась. В 70-х годах для лечения *Veillonella*-ассоциативных инфекций как препарат выбора был предложен пенициллин. В последнее время было обнаружено, что виды *Veillonella* продемонстрировали высокий уровень резистентности к пенициллину G (до 85 %), хотя были чувствительны к амоксициллин/клавуланату [22, 23]. Ready et al. исследовали чувствительность к пенициллину трех основных видов – *V. parvula*, *V. dispar*, *V. atypica*, – выделен-

Таблица 4

Распределение 64 изолятов *Veillonella* в соответствии с МИС (мг/мл)

Антибио- тики	Вид	Количество изолятов с МИС (мг/мл)									
		0,03–0,06	0,12–0,25	0,5	1	2	4	8	16	32–64	128–256
Имипенем	<i>V. parvula</i> (n=35)	5	9	18	3	-	-	-	-	-	-
	<i>V. dispar</i> (n=13)	2	7	4	-	-	-	-	-	-	-
	<i>V. atypica</i> (n=15)	-	14	-	1	-	-	-	-	-	-
	<i>V. denticariosi</i> (n=1)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Пенициллин	<i>V. parvula</i> (n=35)	-	1	4	3	1	2	2	1	21	-
	<i>V. dispar</i> (n=13)	-	-	2	1	-	3	1	1	5	-
	<i>V. atypica</i> (n=15)	-	-	-	-	5	4	2	-	4	-
	<i>V. denticariosi</i> (n=1)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Амоксицил- лин/ клавуланат	<i>V. parvula</i> (n=35)	-	4	3	4	4	5	5	3	7	-
	<i>V. dispar</i> (n=13)	-	2	1	1	-	2	4	2	1	-
	<i>V. atypica</i> (n=15)	-	-	-	4	2	3	5	1	-	-
	<i>V. denticariosi</i> (n=1)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Метронида- зол	<i>V. parvula</i> (n=35)	-	-	-	-	1	3	12	7	9	3
	<i>V. dispar</i> (n=13)	-	-	-	-	1	5	1	5	1	-
	<i>V. atypica</i> (n=15)	-	-	-	-	-	9	2	3	1	-
	<i>V. denticariosi</i> (n=1)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-

ных с поверхности десны у детей. Самую высокую устойчивость к пенициллину показали штаммы *V. dispar* (73,4 %) [24]. В нашем исследовании наиболее устойчивыми к пенициллину были *V. atypica* (100 %), *V. parvula* (85,7 %) и *V. dispar* (84,6 %). Исследования показали, что все пенициллин резистентные изоляты были чувствительны к «защищенным» пенициллинам.

В отличие от результатов некоторых авторов, в нашем исследовании 28,6 % изолятов *V. parvula*, 23,1 % штаммов *V. dispar* и 6,7 % изолятов *V. atypica* были устойчивы к амоксициллин/клавуланату (МИС 16 мкг/мл – 32 мкг/мл). Тот факт, что все штаммы *V. atypica* были устойчивы к пенициллину и 6,7 % изолятов были устойчивы амоксициллин/клавуланату, подтверждает, что механизм выработки устойчивости к пенициллинам у *Veillonella spp.* связан с продукцией β-лактамаз.

В литературе имеются ограниченные данные о чувствительности штаммов *Veillonella spp.* к метронидазолу. Наши исследования показали высокий уровень устойчивости *Veillonella spp.* к метронидазолу, особенно *V. parvula* (88,6 %). Метронидазол считается «золотым стандартом» в лечении анаэробной инфекции, в связи с чем он давно используется во многих клиниках в составе лечебных комбинаций. Однако *Veillonella spp.* яв-

ляется исключением. Основываясь на критериях EUCAST, показатели устойчивости к метронидазолу (МИС ≥ 8 мкг/мл) *V. parvula*, *V. dispar* и *V. atypica* были следующими: 88,6 % (31/35), 53,8 % (7/13) и 40 % (6/15) соответственно. Мы не нашли публикаций, описывающих механизм выработки устойчивости *Veillonella spp.* к метронидазолу. Такой высокий процент и уровень устойчивости штаммов *Veillonella spp.* к метронидазолу должен насторожить врачей по поводу излишне частого использования препарата в клинике.

Заключение

Анаэробные грамотрицательные кокки *Veillonella spp.* могут вызывать инфекционные осложнения, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Выделение различных видов *Veillonella* не всегда можно расценивать как контаминацию материала. Из 64 рассмотренных штаммов *Veillonella spp.* 63 были устойчивы к пенициллину – 98,4 %, к метронидазолу – 68,8 %. Таким образом, метронидазол, как и пенициллин, не является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными кокками рода *Veillonella*. Нерациональное использование метронидазола ведет к продолжению нарастания резистентности среди этого вида анаэробов. *Veillonella spp.* показывают высокую (100 %) чувствительность к имипенему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finegold S.M., George W.L. Anaerobic infections in humans. Academic Press, New York, 1989.
2. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М.: Практическая медицина, 2009. 55–86.
3. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике [Дис. доктора мед. наук]. [Москва]; 2015. 252.
4. Fisher R.G., Denison M.R. *Veillonella parvula* bacteremia without underlying source. J Clin Microbiol. 1996 Dec; 34 (12): 3235–6.

5. Liu J.W., Wu J.J., Wang L.R., Teng L.J., Huang T.C. Two fatal cases of *Veillonella* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998 Jan; 17 (1): 62–4.
6. Strach M., Siedlar M., Kowalczyk D., Zembala M., Grodzicki T. Sepsis caused by *Veillonella parvula* infection in a 17-year-old patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease). J Clin Microbiol. 2006 Jul; 44 (7): 2655–6.
7. Boo T.W., Cryan B., O'Donnell A., Fahy G. Prosthetic valve endocarditis caused *Veillonella parvula*. J Infect. 2005 Jan; 50 (1): 81–3.

8. Marriott D., Stark D., Harkness J. Veillonella parvula discitis and secondary bacteremia: a rare infection complicating endoscopy and colonoscopy? J Clin Microbiol. 2007 Feb; 45 (2): 672–4.
9. Bhatti M.A., Frank M.O. Veillonella parvula meningitis: case report and review of Veillonella infections. Clin Infect Dis. 2000 Sep; 31 (3): 839–40.
10. Shah A., Panjabi C., Nair V., Chaudhry R., Thukral S.S. Veillonella as a cause of chronic anaerobic pneumonitis. Int J Infect Dis. 2008 Nov; 12 (6): e115–7. doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.018.
11. Marchandin H., Teyssier C., de Buochberg M.S., Jean-Pierre H., Carriere C., Jumas-Bilak E. Intra-chromosomal heterogeneity between the four 16S rRNA gene copies in the genus Veillonella: implications for phylogeny and taxonomy. Microbiology. 2003, 149: 1493–1501.
12. Mashima I., Nakazawa F. Identification of Veillonella to be tsuensis in tongue biofilm by using a species-specific primer pair. Anaerobe. 2013 Aug; 22: 77–81. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.015
13. Kostrzewa M. MALDI-TOF mass spectrometry in microbiology. Caister Academic Press, 2016. 200.
14. Justesen U.S., Holm A., Knudsen E., Andersen L.B., Jensen T.G., Kemp M., Skov M.N., Gahrn-Hansen B., Møller J.K. Species identification of clinical isolates of anaerobic bacteria: a comparison of two matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems. J Clin Microbiol. 2011 Dec; 49 (12): 4314–8. doi: 10.1128/JCM.05788-11.
15. Fournier R., Wallet F., Grandbastien B., Dubreuil L., Courcol R., Neut C., Dessein R. Chemical extraction versus direct smear for MALDI-TOF mass spectrometry identification of anaerobic bacteria. Anaerobe. 2012, 18: 294–297. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.03.008.
16. Barreau M., Pagnier I., La Scola B. Improving the identification of anaerobes in the clinical microbiology laboratory through MALDI-TOF mass spectrometry. Anaerobe. 2013 Aug; 22: 123–5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.011.
17. Fedorko D.P., Drake S.K., Stock F., Murray P.R. Identification of clinical isolates of anaerobic bacteria using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Sep; 31 (9): 2257–62. doi: 10.1007/s10096-012-1563-4.
18. Schmitt B.H., Cunningham S.A., Dailey A.L., Gustafson D.R., Patel R. Identification of anaerobic bacteria by Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry with on-plate formic acid preparation. J Clin Microbiol. 2013 Mar; 51 (3): 782–6. doi: 10.1128/JCM.02420-12.
19. Veloo A.C., Elgersma P.E., Friedrich A.W., Nagy E., van Winkelhoff A.J. The influence of incubation time, sample preparation and exposure to oxygen on the quality of the MALDI-TOF MS spectrum of anaerobic bacteria. Clin Microbiol Infect. 2014 Dec; 20 (12): O1091–7. doi: 10.1111/1469-0691.12644.
20. Определитель бактерий Берджи. В 2 т. М.: Мир, 1997. Т. 1. 432.
21. Brook I. Veillonella infections in children. J Clin Microbiol. 1996 May; 34 (5): 1283–5.
22. Reig M., Mir N., Baquero F. Penicillin resistance in Veillonella. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May; 41 (5): 1210.
23. Nyfors S., Könönen E., Bryk A., Syrjänen R., Jousimies-Somer H. Age-related frequency of penicillin resistance of oral Veillonella. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003 Aug; 46 (4): 279–83.
24. Ready D., Bedi R., Mullany P., Wilson M. Penicillin and amoxicillin resistance in oral Veillonella spp. Int J Antimicrob Agents. 2012 Aug; 40 (2): 188–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.04.007.

Поступила 17.10.17
Принята в печать 26.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Шильникова Ирина Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: iish54@mail.ru. SPIN-код: 9400-6222.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.

Терещенко Олеся Викторовна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: invrtdforest@gmail.com.

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

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

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

ROLE OF GRAM-NEGATIVE ANAEROBIC COCCI BELONGING TO THE GENUS VEILLONELLA IN INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

I.V. Tereshchenko¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, I.I. Shilnikova¹, E.D. Grigorievsky², O.V. Tereshchenko³, V.V. Aginova^{1,4}, N.V. Dmitrieva¹

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: in.ter68@inbox.ru¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²

2/4, Bol'shaya Pirogovskaya Str., 119991-Moscow, Russia. E-mail: mrjake916@gmail²

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³

1, Ostrovityanova Str., 117997-Moscow, Russia. E-mail: invrtdforest@gmail.com³

Medical college № 1, Moscow, Russia⁴

6, Chuksin tupik, 127206-Moscow, Russia. E-mail: avkn@mail.ru⁴

Abstract

We studied capabilities of the Bruker Microflex MALDI-TOF device for species identification of anaerobic gram-negative cocci isolated from clinical specimens of cancer patients. Seventy clinical isolates of *Veillonella* spp. and one *Acidaminococcus* spp were analyzed. All isolates were identified to the species level with a scores greater than 1.9. The most common species were *V. parvula* (37 strains), followed by *V. dispar* (16), *V. atypica* (16) and *V. denticariosi* (1). Susceptibilities of the isolates were determined by the E-test methodology. All *Veillonella* isolates were susceptible to imipenem, whereas high resistance rates were observed for penicillin G, amoxicillin/clavulanate and metronidazole. The proportion of resistant isolates of *V. parvula*, *V. dispar* and *V. atypica* to penicillin was 86 %, 85 % and 100 %, respectively. The resistance to amoxicillin/clavulanate was observed in 28.6 % of *V. parvula* isolates, 23.1 % of *V. dispar* isolates and in 6.7 % of *V. atypica* isolates. Resistance to metronidazole (MIC $\geq$ 8 μ g/ml) of *V. parvula*, *V. dispar* and *V. atypica* was 88.6 %, 53.8 % and 40 %, respectively.

Key words: *Veillonella* clinical isolates, anaerobic infections, MALDI-TOF MS, antimicrobial susceptibility, cancer patients.

REFERENCES

1. Finegold S.M., George W.L. Anaerobic infections in humans. Academic Press, New York, 1989.
2. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in cancer patients. Moscow: Practical Medicine, 2009. 55–86. [in Russian]
3. Grigorievskaya Z.V. Treatment strategy for nosocomial infections caused by antibiotic-resistant pathogens in cancer patients [Doctoral thesis]. [Moscow]; 2015. 252. [in Russian]
4. Fisher R.G., Denison M.R. *Veillonella parvula* bacteremia without underlying source. J Clin Microbiol. 1996 Dec; 34 (12): 3235–6.
5. Liu J.W., Wu J.J., Wang L.R., Teng L.J., Huang T.C. Two fatal cases of *Veillonella* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998 Jan; 17 (1): 62–4.
6. Strach M., Siedlar M., Kowalczyk D., Zembala M., Grodzicki T. Sepsis caused by *Veillonella parvula* infection in a 17-year-old patient with X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease). J Clin Microbiol. 2006 Jul; 44 (7): 2655–6.
7. Boo T.W., Cryan B., O'Donnell A., Fahy G. Prosthetic valve endocarditis caused *Veillonella parvula*. J Infect. 2005 Jan; 50 (1): 81–3.
8. Marriott D., Stark D., Harkness J. *Veillonella parvula* discitis and secondary bacteremia: a rare infection complicating endoscopy and colonoscopy? J Clin Microbiol. 2007 Feb; 45 (2): 672–4.
9. Bhatti M.A., Frank M.O. *Veillonella parvula* meningitis: case report and review of *Veillonella* infections. Clin Infect Dis. 2000 Sep; 31 (3): 839–40.
10. Shah A., Panjabi C., Nair V., Chaudhry R., Thukral S.S. *Veillonella* as a cause of chronic anaerobic pneumonitis. Int J Infect Dis. 2008 Nov; 12 (6): e115–7. doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.018.
11. Marchandin H., Teyssier C., de Buochberg M. S., Jean-Pierre H., Carriere C., Jumas-Bilak E. Intra-chromosomal heterogeneity between the four 16S rRNA gene copies in the genus *Veillonella*: implications for phylogeny and taxonomy. Microbiology. 2003; 149: 1493–1501.
12. Mashima I., Nakazawa F. Identification of *Veillonella* to be *tsuensis* in tongue biofilm by using a species-specific primer pair. Anaerobe. 2013 Aug; 22: 77–81. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.015
13. Kostrzewa M. MALDI-TOF mass spectrometry in microbiology. Caister Academic Press, 2016. 200.
14. Justesen U.S., Holm A., Knudsen E., Andersen L.B., Jensen T.G., Kemp M., Skov M.N., Gahrn-Hansen B., Møller J.K. Species identification of clinical isolates of anaerobic bacteria: a comparison of two matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry systems. J Clin Microbiol. 2011 Dec; 49 (12): 4314–8. doi: 10.1128/JCM.05788-11.
15. Fournier R., Wallet F., Grandbastien B., Dubreuil L., Courcol R., Neut C., Dessein R. Chemical extraction versus direct smear for MALDI-TOF mass spectrometry identification of anaerobic bacteria. Anaerobe. 2012; 18: 294–297. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.03.008.
16. Barreau M., Pagnier I., La Scola B. Improving the identification of anaerobes in the clinical microbiology laboratory through MALDI-TOF mass spectrometry. Anaerobe. 2013 Aug; 22: 123–5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.011.
17. Fedorko D.P., Drake S.K., Stock F., Murray P.R. Identification of clinical isolates of anaerobic bacteria using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Sep; 31 (9): 2257–62. doi: 10.1007/s10096-012-1563-4.
18. Schmitt B.H., Cunningham S.A., Dailey A.L., Gustafson D.R., Patel R. Identification of anaerobic bacteria by Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry with on-plate formic acid preparation. J Clin Microbiol. 2013 Mar; 51 (3): 782–6. doi: 10.1128/JCM.02420-12.
19. Veloo A.C., Elgersma P.E., Friedrich A.W., Nagy E., van Winkelhoff A.J. The influence of incubation time, sample preparation and exposure to oxygen on the quality of the MALDI-TOF MS spectrum of anaerobic bacteria. Clin Microbiol Infect. 2014 Dec; 20 (12): O1091–7. doi: 10.1111/1469-0691.12644.
20. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1. Moscow, 1997. 432. [in Russian]
21. Brook I. *Veillonella* infections in children. J Clin Microbiol. 1996 May; 34 (5): 1283–5.

22. Reig M., Mir N., Baquero F. Penicillin resistance in *Veillonella*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 May; 41 (5): 1210.

23. Nyfors S., Könönen E., Bryk A., Syrjänen R., Jousimies-Somer H. Age-related frequency of penicillin resistance of oral *Veillonella*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003 Aug; 46 (4): 279–83.

24. Ready D., Bedi R., Mullany P., Wilson M. Penicillin and amoxicillin resistance in oral *Veillonella* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Aug; 40 (2): 188–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.04.007.

Received 17.10.17
Accepted 26.12.17

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Irina I. Shilnikova, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: iish54@mail.ru. SPIN-code: 9400-6222.

Evgeny D. Grigorievsky, 6-th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mrjake916@gmail.

Olesya V. Tereshchenko, 5-th year student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) E-mail: invrtdforest@gmail.com.

Viktoria V. Aginova, Lecturer, Medical college № 1 (Moscow, Russia). E-mail: avkn@mail.ru.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25

УДК: 616-006:546.711:57.085.23

Для цитирования: Бакина О.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Коровин М.С., Фоменко А.Н., Лернер М.И., Августинovich А.В. Магнитные наночастицы Cu/Fe с противоопухолевой активностью. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25.

For citation: Bakina O.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Korovin M.S., Fomenko A.N., Lerner M.I., Avgustinovich A.V. Cu/Fe magnetic nanoparticles with antitumor activity. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-19-25.

МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ Cu/Fe С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**О.В. Бакина¹, Е.А. Глазкова¹, Н.В. Сваровская¹, М.С. Коровин^{1,2},
А.Н. Фоменко^{1,2}, М.И. Лернер¹, А.В. Августинovich³**

Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), г. Томск, Россия¹

634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: msk@ispms.tsc.ru²

Консультативно-диагностический центр с поликлиникой управления делами Президента Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия³

197110, г. Санкт-Петербург, Морской проспект, 3. E-mail: aov862@yandex.ru³

Аннотация

Применение биметаллических наночастиц биосовместимых металлов с магнитными свойствами является новым подходом для борьбы с опухолевыми клетками. Наночастицы из несмешивающихся металлов Fe/Cu с разделенными фазами на уровне одной частицы синтезировали методом электрического взрыва железной и медной проволок в атмосфере аргона. Для характеристики наночастиц Cu/Fe использовали рентгено-фазовый анализ, просвечивающую электронную микроскопию, термодесорбцию азота и энергодисперсионный анализ. Наши исследования показали, что синтезированные наночастицы обладают противоопухолевой активностью по отношению к клеткам линий Neuro 2A и J 774. Такие частицы могут быть перспективны для создания препаратов для магнитной целевой доставки.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, электрический взрыв проводников, структура ядро-оболочка, сегрегированная структура, МТТ-тест, опухолевые клетки.

В настоящее время усилия ученых направлены на поиск новых эффективных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями. В области биомедицины проявляется все большее внимание к наночастицам с магнитными свойствами как к перспективным агентам для целевой доставки лекарственных препаратов [1], подавления роста опухолевых клеток [2], магнитной сепарации [3], в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии [4]. Наночастицы металлов могут стать лекарственными средствами для борьбы с опухолевыми клетками благодаря своим уникальным свойствам, связанным с высокой активностью и большой площадью доступной поверхности. Наиболее исследованы в этом отношении наночастицы золота и серебра, противоопухолевое действие которых подтверждено и детально описано в обзоре [5]. Однако

цитотоксичность наночастиц Ag [6, 7] и Au [8] значительно ограничивает их применение в комплексной терапии рака, основной целью которой является подавление раковых клеток с минимальным повреждением нормальных тканей. В связи с этим разработка наночастиц для борьбы с опухолевыми клетками, способных быть доставленными в нужную точку действия, безусловно, является актуальной. Применение биметаллических наночастиц, содержащих два металла, с разделенными компонентами на уровне одной частицы со структурой «ядро – оболочка» (рис. 1а) или «янус» – наночастицы (рис. 1б), позволяет совмещать противоопухолевые свойства одного металла с магнитными свойствами другого.

О применении в биомедицинских целях биметаллических наночастиц сообщается в большом количестве современных публикаций, причем

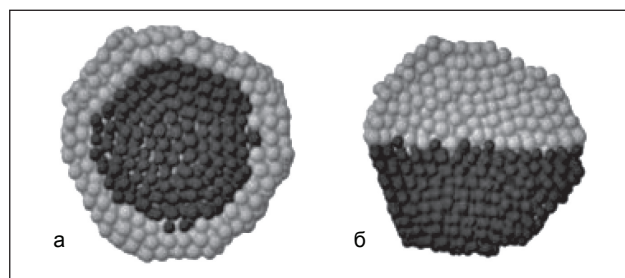


Рис. 1. Изображение наночастиц со структурой:
а) «ядро – оболочка», б) «янус» – наночастицы

противоопухолевая активность наночастиц сильно зависела от топологического распределения элементов по частице [9]. Биогенные наночастицы «ядро-оболочка» Ag/Pd, полученные методом «зеленого синтеза» [10], значительно ингибировали рост раковых клеток MCF 7 и HEPG2 по сравнению с нормальными клетками. Химическим синтезом были получены наночастицы Au/Fe, на которые адсорбировали препарат доксорубицин, он, в свою очередь, связывался с оболочкой из золота и постепенно десорбировался [11]. Наночастицы из ядра из Ag, покрытые оболочкой из полимеров (поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона), проявляли противоопухолевую активность по отношению к клеткам рака молочной железы (MCF-7) [12]. Авторы [13] предложили применение наночастиц Ag–TiO₂ со структурой ядро-оболочка в качестве новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов.

В данной статье мы сообщаем о получении магнитных биметаллических наночастиц Cu/Fe с разделенными фазами методом электрического взрыва проводника. Противоопухолевая активность наночастиц меди уже была подтверждена [14], например, по отношению к следующим клеточным линиям: MDA-MB-231 [15], HeLa [16], transplanted sarcoma и Pliss's lymphosarcoma [17]. Установлено

[18], что наночастицы меди имели избирательную токсичность только для раковых клеток, оставляя нормальные клетки почти незатронутыми.

Цель исследования – изучить противоопухолевую активность частиц Cu/Fe, полученных электрическим взрывом проводников, по отношению к клеткам линий Neugro 2a и J 774, что показывает возможность будущего использования таких наночастиц в качестве современных противоопухолевых препаратов.

Материал и методы

Наночастицы Cu/Fe получали методом совместного электрического взрыва железной и медной проволок в атмосфере аргона [19]. Содержание металлов в проволочках составляло не менее 98,0–99,0 % масс., диаметр каждой проволочки 0,2 мм. Перед использованием проволочки очищали органическим растворителем для удаления загрязнений с поверхности и предварительно скручивали между собой. Электрический взрыв проволок производили на установке УДП-2М по методике, схема которой представлена на рис. 2.

Сначала проволоки из меди и железа предварительно скручивали между собой (рис. 2) и помещали в электровзрывную установку. На две проволоки подавали импульс тока высокой плотности ($\sim 10^7$ А/см²), получаемый при разряде батареи конденсаторов заданной емкости. При прохождении импульса тока через проволоки происходило взрывное диспергирование металла и быстрое расширение продуктов взрыва – аэрозоля из паров металлов – в окружающий газ (аргон). При этом продукты взрыва охлаждались и образовывались наночастицы Cu/Fe. Поскольку непосредственно после синтеза нанопорошки пирофорны, перед использованием их пассивировали методом медленного напуска воздуха. Поэтому поверхность частиц покрыта тонкой оксидной пленкой.

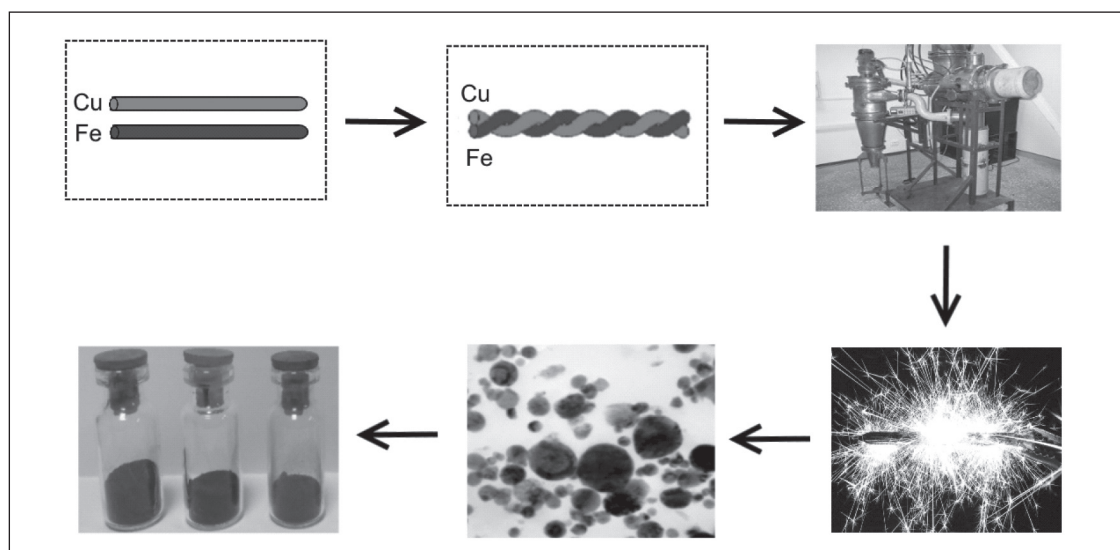


Рис. 2. Схема получения наночастиц Cu/Fe

Морфологию и размер наночастиц и их агрегатов определяли методом просвечивающей электронной микроскопии (электронный микроскоп JEOL 2000FX, Япония). Для определения среднего размера наночастиц по данным электронной микроскопии строились гистограммы распределения частиц по размерам. Полученные гистограммы аппроксимировали нормально-логарифмическим законом. Для построения каждой гистограммы измеряли размеры не менее 3000 частиц. Фазовый состав наночастиц определяли с помощью рентгенографического метода на дифрактометре Дрон-7 (CoK α -излучение в режиме сканирования в интервале углов 20 от ~45 до 95°, с шагом 0,02°). Идентификацию фаз проводили с помощью программного комплекса PDF-2 Release 2014 database. Удельную поверхность образцов определяли на приборе Сорбтометр М (Sorbtoметр M, Katakon, Russia) по низкотемпературной адсорбции азота и рассчитывали 5-точечным методом БЭТ. Для исследования кинетики растворения нанопорошка Fe/Cu в буфере Дульбекко (pH=7,1) в него помещали нанопорошок и через определенные промежутки времени отбирали пробы объемом 0,1 мл и измеряли концентрацию железа и меди методом инверсионной вольтамперометрии (СТА, Россия).

Цитотоксическое действие наночастиц определяли при помощи МТТ-теста на культурах базальных клеток нейробластомы мыши Neuro 2a и гистиоцитарной саркомы мыши J 774 (культуры предоставлены Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии VECTON, Россия). Конечная концентрация клеток составила 1×10^4 клеток/100 мкл в лунке 96-луночного микропланшета. Клетки Neuro 2a (J 774) выращивали в виде монослоя в среде MEM (DMEM) с добавлением 10 % FCS, 2mM-глутамина и 1 % пенициллин/стрептомицина. Культивирование клеток проводили при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и 5 % CO $_2$ в течение 24 ч. После инкубирования питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором фосфатного буфера Дульбекко (DPBS). Для определения цитотоксичности использова-

ли суспензии наноструктур в клеточной среде в концентрациях: 0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл, 0,01 мг/мл и 0,001 мг/мл. Клетки с наночастицами инкубировали при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и 5 % CO $_2$ в течение 24 ч. Для проведения МТТ-теста питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором DPBS. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл питательной среды и по 10 мкл раствора МТТ (3-4,5-диметилтиазол-2,5 дифенил тетразилия бромид). Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и 5 % CO $_2$. По окончании инкубирования питательную среду осторожно удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл диметилсульфоксида для растворения кристаллов формазана. Через 15 мин определяли оптическую плотность на микропланшетном спектрофотометре Tecan Infinite M1000 PRO (Tecan, Grodning, Австрия) при длине волны 570 нм. Далее вычисляли процент живых клеток (C_L) по формуле

$$C_L = (A_s - A_m) / (A_c - A_m) \times 100 \%,$$

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

Контрольной группой служили клетки без добавления наночастиц и отдельно с наночастицами Fe и Cu, также полученными электрическим взрывом одиночных проволок в атмосфере аргона. Для статистической обработки данных использовались параметрические методы с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При совместном электрическом взрыве железной и медной проволок в атмосфере аргона образовывались сферические частицы, среднечисленный размер которых составляет 63 нм (рис. 3). Частицы содержали 46 % масс. железа и 54 % масс. меди.

Сферическая форма частиц обусловлена механизмом их формирования. Наночастицы сферической формы всегда формируются из жидкой фазы

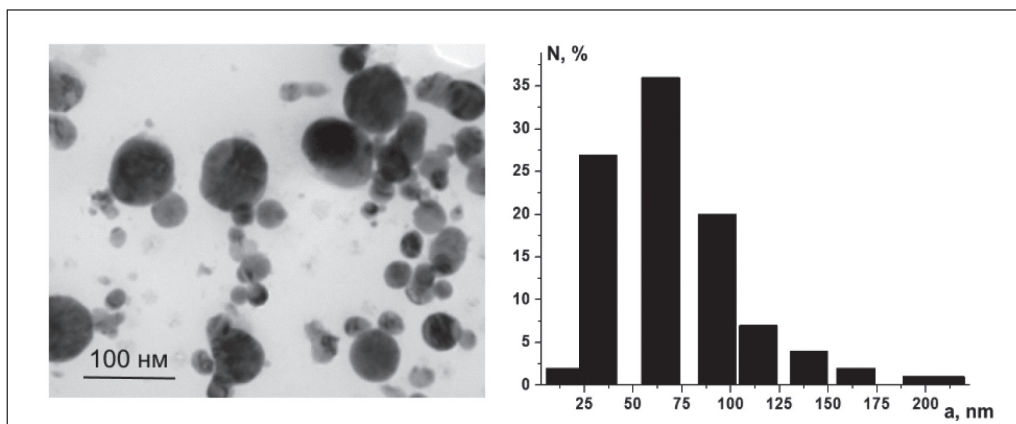


Рис. 3. ТЕМ-изображение и гистограмма распределения по размерам наночастиц Cu/Fe

[20]. На ТЕМ-изображениях наночастиц видно, что наночастицы имеют приблизительно одинаковую форму и размер. При детальном исследовании частиц методом элементного анализа EDAX-TEM видно (рис. 4), что медь и железо неравномерно распределены по частице.

В данном случае формируется два вида наночастиц: «янус» – наночастицы, где медь и железо разделены между собой (рис. 4а); частицы со структурой ядро – оболочка, где ядро обогащено

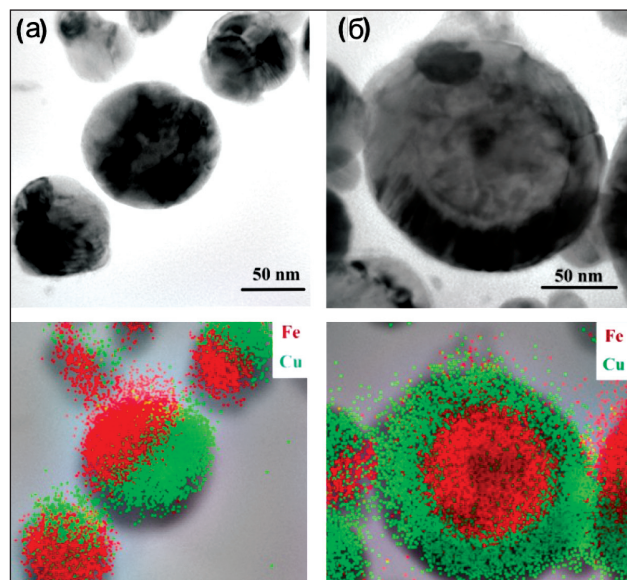


Рис. 4. Распределение элементов по частице Cu/Fe

железом, а оболочка – медью (рис. 4б). На дифрактограмме образца (рис. 5) основные рефлексы соответствуют фазам металлического Fe и Cu. На дифрактограмме можно отметить небольшое плечо при 48° и небольшой пик при 46° , что говорит о присутствии оксида меди (I) и наличии оксидной пленки, которая покрывает поверхность частиц при хранении. Частицы окисляются на воздухе с образованием достаточно толстой оксидной пленки, защищающей поверхность наночастиц от дальнейшего окисления.

Удельная поверхность нанопорошка составляет $S_{уд}(\text{Cu/Fe})=7,8 \text{ м}^2/\text{г}$ и является характерной для металлических нанопорошков. Синтезированные наночастицы обладают достаточно широким распределением по размерам, поэтому далеко не все способны проникать внутрь клеток [21]. Несмотря на это, наночастицы Cu/Fe проявили дозозависимую токсичность по отношению к исследуемым линиям клеток. МТТ-тест продемонстрировал выраженный цитотоксический эффект наночастиц по отношению к исследуемым клеточным линиям. Гистограммы, наглядно демонстрирующие величину токсического действия наночастиц Cu/Fe в концентрации 0,1 мг/мл, представлены на рис. 6.

Например, для клеток J 774 количество живых структур составило при воздействии наночастиц Cu/Fe 23,4 %, Cu – 58,6 % и Fe – 69,4 %. Причем биметаллические наночастицы Cu/Fe были наиболее токсичными из всех трех видов наночастиц. Такое повышение цитотоксического воздействия

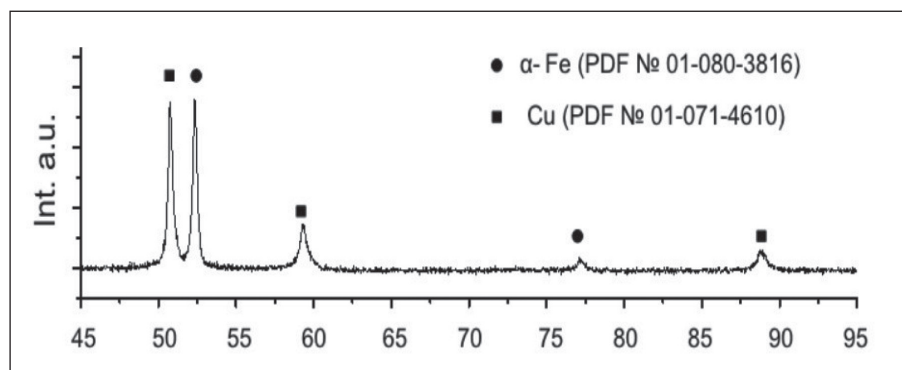


Рис. 5. Дифрактограмма нанопорошка Cu/Fe

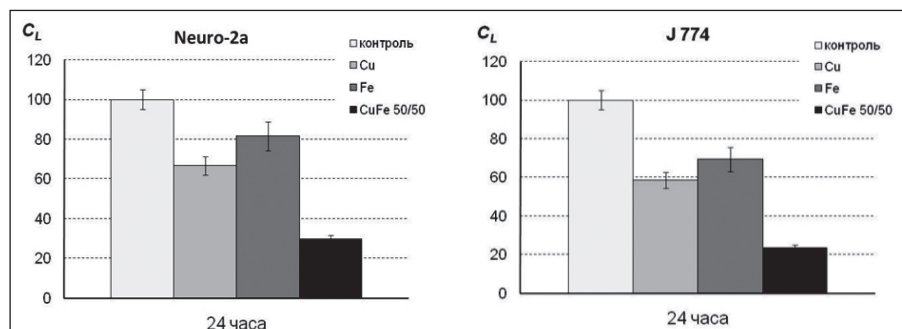


Рис. 6. Оценка токсичности наночастиц Cu/Fe

можно объяснить синергетическим эффектом меди и железа, содержащимися в наночастицах Cu/Fe на уровне одной частицы. Железо с медью образуют гальваническую пару. В результате эффективной контактной электрохимической коррозии образуются ионы Fe^{3+} и Cu^{2+} , которые способны проникать внутрь клетки и оказывать цитотоксическое воздействие. Это подтверждается данными исследования концентрации ионов меди и железа при выдерживании образцов нанопорошков в DPBS. В течение 24 ч экспозиции нанопорошков в DPBS концентрация Fe^{3+} увеличивалась до 10,0 мкг/мл, ионов Cu^{2+} – до 4,4 мкг/мл. Изменения концентрации ионов при выдерживании в DPBS монометаллических порошков Cu или Fe составили: Cu^{2+} – 0,01 мкг/мл (нанопорошок Cu), Fe^{3+} – 0,03 мкг/мл (нанопорошок Fe). Ранее [22] сообщалось, что ионы Cu^{2+} способны изменять метаболизм раковых клеток, а также индуцировать их апоптоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mody V.V., Cox A., Shah S., Singh A., Bevins W., Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014; 4 (4): 385–392.
2. Hervault A., Thanh N.T.K. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*. 2014; 6: 11553–73.
3. Iranmanesh M., Hulliger J. Magnetic separation: its application in mining, waste purification, medicine, biochemistry and chemistry. *Chem Soc Rev*. 2017 Oct 2; 46(19): 5925–5934. doi: 10.1039/c7cs00230k.
4. Semkina A.S., Abakumov M.A., Abakumov A.M., Nukolova N.V., Chekhonin V.P. Relationship between the Size of Magnetic Nanoparticles and Efficiency of MRT Imaging of Cerebral Glioma in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161 (2): 292–295.
5. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Rev Cancer*. 2017; 17: 20–37.
6. Katsumiti A., Gilliland D., Arostegui I., Cajaraville M.P. Mechanisms of Toxicity of Ag Nanoparticles in Comparison to Bulk and Ionic Ag on Mussel Hemocytes and Gill Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 10; 10 (6): e0129039. doi: 10.1371/journal.pone.0129039.
7. AshaRani P.V., Mun G.L.K., Hande M.P., Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009 Feb 24; 3 (2): 279–90. doi: 10.1021/nn800596w.
8. Gerber A., Bundschuh M., Klingelhofer D., Groneberg D.A. Gold nanoparticles: recent aspects for human toxicology. *J Occupational Med Toxicol*. 2013; 8: 32.
9. Shmarakov I., Mukha I., Vityuk N., Borschovetska V., Zhyshchynska N., Grodzyuk G., Eremenko A. Antitumor Activity of Alloy and Core-Shell Type Bimetallic AgAu Nanoparticles. *Nanoscale Res Letters*. 2017; 12: 333.
10. Abdel-Fattah W.I., Eid M.M., Abd El-Moez S.I., Mohamed E., Ali G.W. Synthesis of biogenic Ag@Pd Core-shell nanoparticles having anti-cancer/anti-microbial functions. *Life Sciences*. 2017; 183: 28–36.
11. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-Cancer Drug Loaded Iron–Gold Core–Shell Nanoparticles (Fe@Au) for Magnetic Drug Targeting. *J Nanoscience Nanotechnology*. 2010; 10: 5527–39.
12. Elbaz N.M., Ziko L., Siam R., Mamdouh W. Core-Shell Silver/Polymeric Nanoparticles-Based Combinatorial Therapy against Breast Cancer *In-vitro*. *Sci Rep*. 2016 Aug 5; 6: 30729. doi: 10.1038/srep30729.
13. Mangalaraj D., Devi N. Ag/TiO₂ (Metal/Metal Oxide) Core Shell Nanoparticles for Biological Applications. *Recent Trends in Materials Science and Applications*. Springer Proceedings in Physics. 2017; 9–17.
14. Pramanik A., Pramanik S., Pramanik P. Copper Based Nanoparticle: A Way towards Future Cancer Therapy. *Global J Nanomedicine*. 2017; 1 (5): 555573.
15. Kamble S., Utage B., Mogle P., Kamble R., Hese S., Dawane B., Gacche R. Evaluation of Curcumin Capped Copper Nanoparticles as Possible Inhibitors of Human Breast Cancer Cells and Angiogenesis: a Comparative Study with Native Curcumin. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Oct; 17 (5): 1030–41. doi: 10.1208/s12249-015-0435-5.
16. Nagaiyothi P.S., Muthuraman P., Sreekanth T.V.M., Kim D.H., Sheem J.S. Green synthesis: *In-vitro* anticancer activity of copper oxide nanoparticles against human cervical carcinoma cells. *Arab J Chem*. 2017; 10 (2): 215–225.
17. Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Borodulin V.B. The effect of copper nanoparticles on the progression of tumor in vivo. *J Clin Oncol*. 2015; 31 (15): 3084–3084.
18. Chakraborty R., Basu T. Metallic copper nanoparticles induce apoptosis in a human skin melanoma A-375 cell line. *Nanotechnology*. 2017; 28: 105101.
19. Lerner M.I., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoev A.S., Psakhie S.G. Structures of binary metallic nanoparticles produced by electrical explosion of two wires from immiscible elements. *Powder Technology*. 2016; 288: 371–378.
20. Pervikov A., Lerner M., Krukovskii K. Structural characteristics of copper nanoparticles produced by the electric explosion of wires with different structures of metal. *Current Applied Physics*. 2017; 17 (2): 201–206.
21. Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. *Advanced Materials*. 2009; 21: 419–424.
22. Sk M.P., Goswami U., Ghoshbc S.S., Chattopadhyay A. Cu²⁺-embedded carbon nanoparticles as anticancer agents. *J Materials Chem*. 2015; 3: 5673.

Поступила 18.09.17

Принята в печать 21.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9002-1344. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru.

Глазкова Елена Алексеевна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9642-1860. E-mail: eagl@ispms.tsc.ru.

Сваровская Наталья Валентиновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3019-7455. E-mail: nvsv@ispms.tsc.ru.

Коровин Матвей Сергеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: msk@ispms.tsc.ru.

Фоменко Алла Николаевна, инженер, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4435-8053. E-mail: alserova@ispms.tsc.ru.

Лернер Марат Израильевич, доктор технических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3247-9864. E-mail: lerner@ispms.tsc.ru.

Августинovich Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2952-6119. E-mail: aov862@yandex.ru.

Cu/Fe MAGNETIC NANOPARTICLES WITH ANTITUMOR ACTIVITY

**O.V. Bakina¹, E.A. Glazkova¹, N.V. Svarovskaya¹, M.S. Korovin^{1,2},
A.N. Fomenko^{1,2}, M.I. Lerner¹, A.V. Avgustinovich³**

Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ISPMS SB RAS), Tomsk, Russia¹

2/4, pr. Akademicheskyy, 634021-Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: msk@ispms.tsc.ru²

Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Centre, Saint-Petersburg, Russia³
3, Morskoy Prospekt, 197110-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: aov862@yandex.ru³

Abstract

The use of bimetallic nanoparticles of biocompatible metals with magnetic properties is a new approach to combating cancer cells. Nanoparticles of immiscible Fe/Cu metals, with separated phases at the level of one particle, were synthesized by electric explosion of iron and copper wires in an argon atmosphere. To characterize Cu/Fe nanoparticles, X-ray phase analysis, transmission electron microscopy, thermal desorption of nitrogen, and energy-dispersive analysis were used. Our research has shown that synthesized nanoparticles have antitumor activity against Neuro 2A and J 774 cell lines. Such particles may be promising for the development of drugs for magnetic target delivery.

Key words: magnetic nanoparticles, electric explosion of metal conductors, core-shell structure, segregated structure, MTT test, tumor cells.

REFERENCES

1. Mody V.V., Cox A., Shah S., Singh A., Bevins W., Parihar H. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*. 2014; 4 (4): 385–392.
2. Hervault A., Thanh N.T.K. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. *Nanoscale*. 2014; 6: 11553–73.
3. Iranmanesh M., Hulliger J. Magnetic separation: its application in mining, waste purification, medicine, biochemistry and chemistry. *Chem Soc Rev*. 2017 Oct 2; 46(19): 5925–5934. doi: 10.1039/c7cs00230k.
4. Semkina A.S., Abakumov M.A., Abakumov A.M., Nukolova N.V., Chekhonin V.P. Relationship between the Size of Magnetic Nanoparticles and Efficiency of MRT Imaging of Cerebral Glioma in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161 (2): 292–295.
5. Shi J., Kantoff P.W., Wooster R., Farokhzad O.C. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Rev Cancer*. 2017; 17: 20–37.
6. Katsumiti A., Gilliland D., Arostegui I., Cajaraville M.P. Mechanisms of Toxicity of Ag Nanoparticles in Comparison to Bulk and Ionic Ag on Mussel Hemocytes and Gill Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 10; 10 (6): e0129039. doi: 10.1371/journal.pone.0129039.
7. AshaRani P.V., Mun G.L.K., Hande M.P., Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009 Feb 24; 3 (2): 279–90. doi: 10.1021/nn800596w.
8. Gerber A., Bundschuh M., Klingelhofer D., Groneberg D.A. Gold nanoparticles: recent aspects for human toxicology. *J Occupational Med Toxicol*. 2013; 8: 32.
9. Shmarakov I., Mukha I., Vityuk N., Borschovetska V., Zhyshchynska N., Grodzuk G., Eremenko A. Antitumor Activity of Alloy and Core-Shell Type Bimetallic AgAu Nanoparticles. *Nanoscale Res Letters*. 2017; 12: 333.
10. Abdel-Fattah W.I., Eid M.M., Abd El-Moez S.I., Mohamed E., Ali G.W. Synthesis of biogenic Ag@Pd Core-shell nanoparticles having anti-cancer/anti-microbial functions. *Life Sciences*. 2017; 183: 28–36.
11. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-Cancer Drug Loaded Iron–Gold Core–Shell Nanoparticles (Fe@Au) for Magnetic Drug Targeting. *J Nanoscience Nanotechnology*. 2010; 10: 5527–39.
12. Elbaz N.M., Ziko L., Siam R., Mamdouh W. Core-Shell Silver/Polymeric Nanoparticles-Based Combinatorial Therapy against Breast Cancer *In-vitro*. *Sci Rep*. 2016 Aug 5; 6: 30729. doi: 10.1038/srep30729.
13. Mangalaraj D., Devi N. Ag/TiO₂ (Metal/Metal Oxide) Core Shell Nanoparticles for Biological Applications. *Recent Trends in Materials Science and Applications*. Springer Proceedings in Physics. 2017; 9–17.
14. Pramanik A., Pramanik S., Pramanik P. Copper Based Nanoparticle: A Way towards Future Cancer Therapy. *Global J Nanomedicine*. 2017; 1 (5): 555573.
15. Kamble S., Utage B., Mogle P., Kamble R., Hese S., Dawane B., Gacche R. Evaluation of Curcumin Capped Copper Nanoparticles as Possible Inhibitors of Human Breast Cancer Cells and Angiogenesis: a Comparative Study with Native Curcumin. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Oct; 17 (5): 1030–41. doi: 10.1208/s12249-015-0435-5.
16. Nagaiyothi P.S., Muthuraman P., Sreekanth T.V.M., Kim D.H., Sheem J.S. Green synthesis: *In-vitro* anticancer activity of copper oxide nanoparticles against human cervical carcinoma cells. *Arab J Chem*. 2017; 10 (2): 215–225.
17. Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Borodulin V.B. The effect of copper nanoparticles on the progression of tumor in vivo. *J Clin Oncol*. 2015; 31 (15): 3084–3084.
18. Chakraborty R., Basu T. Metallic copper nanoparticles induce apoptosis in a human skin melanoma A-375 cell line. *Nanotechnology*. 2017; 28: 105101.

19. Lerner M.I., Pervikov A.V., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Lozhkomoev A.S., Psakhie S.G. Structures of binary metallic nanoparticles produced by electrical explosion of two wires from immiscible elements. Powder Technology. 2016; 288: 371–378.

20. Pervikov A., Lerner M., Krukovskii K. Structural characteristics of copper nanoparticles produced by the electric explosion of wires with different structures of metal. Current Applied Physics. 2017; 17 (2): 201–206.

21. Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. Advanced Materials. 2009; 21: 419–424.

22. Sk M.P., Goswami U., Ghoshbc S.S., Chattopadhyay A. Cu²⁺-embedded carbon nanoparticles as anticancer agents. J Materials Chem. 2015; 3: 5673.

Received 18.09.17

Accepted 21.12.17

ABOUT THE AUTHORS

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

Elena A. Glazkova, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: eagl@ispms.tsc.ru. SPIN-code: 9642-1860.

Natalia V. Svarovskaya, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvsv@ispms.tsc.ru. SPIN-code: 3019-7455.

Matvey S. Korovin, MD, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: msk@ispms.tsc.ru.

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

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

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Head of Department, Clinical Diagnostic Medical Centre (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: aov862@yandex.ru. SPIN-code: 2952-6119.

Synthesis and investigation of physicochemical characteristics of bimetallic Fe / Cu nanoparticles were carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 17-19-01319). Cytotoxic effects of nanoparticles were studied in the framework of the Fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences for 2016-2020.

Для цитирования: Спирина Л.В., Горбунов А.К., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Усынин Е.А. Транскрипционный фактор BRN-3 α и рак предстательной железы, связь с особенностями гормональной рецепции и с уровнем активации АКТ/М-TOR сигнального пути. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-26-31.

For citation: Spirina L.V., Gorbunov A.K., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Usynin E.A. Transcription factor BRN-3 α and prostate cancer, relation with hormone receptors and АКТ/М-TOR signaling pathway activation. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-26-31.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР BRN-3 α И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЦЕПЦИИ И С УРОВНЕМ АКТИВАЦИИ АКТ/М-TOR СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

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

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

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

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²

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

Аннотация

Введение. Транскрипционные факторы POU4F1 (нейрогенные факторы Brn-3 α) играют значимую роль в развитии злокачественных новообразований. **Цель исследования** – изучение экспрессии транскрипционного фактора Brn-3 α , андрогеновых (AR) и эстрогеновых рецепторов (ER) в ткани доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы и определении связи с уровнем активации АКТ/мTOR сигнального пути. **Материал и методы.** В исследование было включено 30 больных местнораспространенным раком предстательной железы (РПЖ) T2–3N0M0, 15 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Определение уровня экспрессии генов Brn-3 α , AR, ER α , а также компонентов АКТ/м-TOR сигнального пути проводилось методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Показано, что увеличение экспрессии гена ядерного белка Brn-3 α сопровождалось ростом уровня мРНК ER α в ткани рака предстательной железы. Экспрессия AR была высока в обеих группах больных. Выявлена активация АКТ/м-TOR сигнального каскада: отмечены высокие уровни экспрессии АКТ, а также м-TOR в трансформированных клетках. Однако отмечено отсутствие изменений фосфатазы PTEN при развитии патологических процессов предстательной железы. **Заключение.** Транскрипционный фактор Brn-3 α связан с развитием РПЖ, что сопровождается повышением экспрессии ER α , протеинкиназы АКТ и м-TOR.

Ключевые слова: транскрипционный фактор Brn-3 α , рак предстательной железы, AR, ER, сигнальный путь АКТ/м-TOR.

В развитии гормонозависимых опухолей человека большое значение имеют транскрипционные факторы POU4F1, также известные как нейрогенные факторы Brn-3 α [1]. Они представляют собой важные ядерные белки, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки клетки. Полагают, что транскрипционный фактор Brn-3 α вовлечен в различные процессы онкогенеза, в частности, участвуя в проведении апоптотических сигналов и контролируя скорость клеточного цикла [2]. Кроме того, определено влияние данного показателя на уровень экспрессии рецепторов половых гормонов: эстрогенов (ER) и андрогенов (AR) [3].

Рецепторы стероидных гормонов входят в большое семейство внутриклеточных рецепторов, которые активируются под действием соответствующих лигандов. ER и AR являются их основными представителями. ER имеют 2 подтипа: ER α и ER β . Каждый из них кодируется отдельным геном, при этом имеются сведения о преимущественной экспрессии того или иного подтипа рецептора в разных тканях [3]. Известна роль ER α в качестве важного регулятора интенсивности процессов ангиогенеза гормонозависимых опухолей [4]. Изменение уровня и экспрессии стероидных гормонов найдено в злокачественных новообразованиях

различных локализаций [5]. В первую очередь к ним относят рак предстательной железы (РПЖ), рак молочной железы и др. Известно, что роль AR различается в разных типах опухоли. Например, рецепторы являются стимуляторами опухолевого роста при раке мочевого пузыря, предстательной железы, в то время как в печени они являются супрессорами опухолевого роста [6].

Ключевым сигнальным каскадом, обеспечивающим регуляцию процессов пролиферации и апоптоза опухолевых клеток при действии AR и ER, является АКТ/m-TOR путь [7–9]. К его значимым компонентам относят протеинкиназы АКТ, m-TOR, PTEN и др. Известно, что мужчины с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) имеют больший риск развития РПЖ [10]. В настоящее время превалирует точка зрения об общности патогенетических процессов, лежащих в основе развития ДГПЖ и РПЖ [11]. В частности, показано, что высокая экспрессия AR характерна для обоих видов патологий.

Цель исследования – изучение экспрессии транскрипционного фактора Brn-3α, AR, ERα в ткани доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, а также оценка уровня активации АКТ/mTOR сигнального пути.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных местнораспространенным РПЖ T2–3N0M0 и 15 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Об-

емы диагностики и лечения больных соответствовали рекомендуемым алгоритмам, утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Материалом для исследования являлись образцы гиперплазированной и опухолевой ткани, полученные при проведении диагностической биопсии, а также нормальная ткань простаты, которая была получена при оперативном вмешательстве у больных раком мочевого пузыря.

Для исследования экспрессии молекулярных показателей и выделения мРНК образцы тканей помещали в раствор RNeasy lysis reagent (Qiagen, USA) и сохраняли при температуре –80°C (после 24-часовой инкубации при +4°C).

Определение уровня экспрессии генов Brn-3α, AR, ERα, а также компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути

РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНКазу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделения РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5,6–7,8.

Таблица 1

Последовательность праймеров исследованных генов

Ген	Ампликон	Последовательность
<i>POU4F1</i> NM_006237	294 п.н.	F 5'- CACGCTCTCGCACAACAA-3' R 5'- ATCCGCTTCTGCTTCTGTCT-3'
<i>AR</i> NM_000044	190 п.н.	F 5'- GAGGGACAGCAGGCAGA-3' R 5'- GCTATCAGAACACACACACACT-3'
<i>ER</i> NM_000125	386 п.н.	F 5'- TCCTGATGATTGGTCTCGTCT-3' R 5'- GATGTGGGAGAGGATGAGGA-3'
4E-BP1 NM_004095.3	244 п.н.	F 5'- CAGCCCTTTCTCCCTCACT-3' R 5'- TTCCCAAGCACATCAACCT-3'
<i>AKT1</i> NM_001014431.1	181 п.н.	F 5'- CGAGGACGCCAAGGAGA-3' R 5'- GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3'
<i>C-RAF</i> NM_002880.3	152 п.н.	F 5'- TGGTGTGTCTGCTCCCT-3' R 5'- ACTGCCTGCTACCTTACTTCCT-3'
<i>GSK3b</i> NM_001146156.1	267 п.н.	F 5'- AGACAAGGACGGCAGCAA-3' R 5'- TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'
<i>70S kinase alpha</i> NM_001272042.1	244 п.н.	F 5'- CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3' R 5'- ACACATCTCCCTCTCCACCTT-3'
<i>m-TOR</i> NM_004958.3	160 п.н.	F 5'- CCAAAGGCAACAAGCGAT-3' R 5'- TTCACCAAACCGTCTCCAA-3'
<i>PDK1</i> NM_001278549.1	187 п.н.	F 5'- TCACCAGGACAGCCAATACA-3' R 5'- CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3'
<i>GAPDH</i> NM_001256799.2	138 п.н.	F 5'- GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3' R 5'- GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'

Примечание: NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); F – прямой праймер; R – обратный праймер.

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94°C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1-й шаг 94°C, 10 сек и 2-й шаг, – 20 сек при температуре 60°C. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11,5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucscore>) (табл. 1). В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Результаты определения экспрессии генов представлены как среднее значение $\pm$ ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Показано увеличение экспрессии мРНК транскрипционного фактора Btg-3 α в 4,13 раза в ткани РПЖ по сравнению с ДГПЖ (рис. 1). Это свидетельствует о том, что в трансформированных клетках простаты происходит увеличение экспрессии данного маркера, что влияет на уровень рецепторов стероидных гормонов. Этот факт подтверждается также экспериментальными данными, полученными D.C. Berwick et al. [2]. Авторами доказано влияние данного показателя на рост транскрипционной активности рецепторов ER и AR.

В ткани РПЖ отмечен рост экспрессии ER α в 30,33 раза по сравнению с тканью аденомы (табл. 2). При этом выявлено, что в обеих группах больных отмечен высокий уровень мРНК AR. Полученные данные свидетельствуют о том, что для злокачественных опухолей предстательной железы характерно повышение экспрессии как ER,

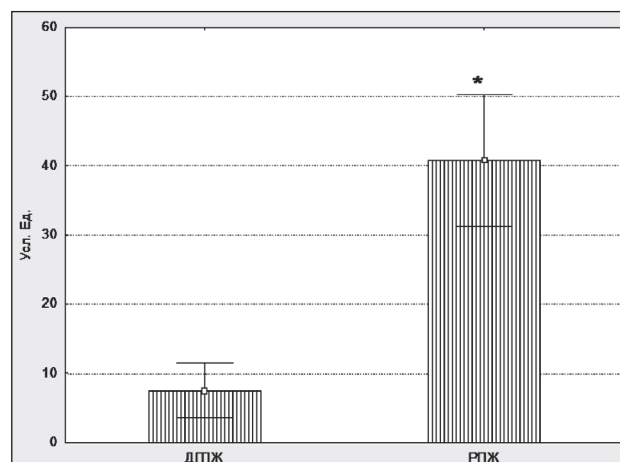


Рис. 1. Экспрессия гена транскрипционного фактора Btg-3 α в ткани ДГПЖ и РПЖ. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ ($p < 0,05$)

так и AR в отличие от ДГПЖ. Имеются сведения, что пролиферация опухолевых клеток простаты в условиях *in vitro* происходит под влиянием активирующих сигналов ER α , определяя особенности течения заболевания [12, 13]. Выявленный факт является молекулярной особенностью трансформированных клеток, и его значимость еще предстоит оценить.

При сравнительном анализе экспрессии генов компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути в патологических процессах предстательной железы отмечена активация данного сигнального каскада, доказательством которой является повышенный уровень экспрессии протеинкиназы АКТ (табл. 3). В ткани рака предстательной железы зафиксировано увеличение этого показателя в 4,9 раза по сравнению с ДГПЖ. Дополнительным доказательством высокой активности АКТ/m-TOR сигнального пути при злокачественных новообразованиях явилось повышение уровня мРНК m-TOR в 8,4 раза. Стоит отметить, что сходные значения уровня фосфатазы PTEN наблюдались как при ДГПЖ, так и при раке предстательной железы.

Дополнительные сведения, подтверждающие связь молекулярных маркеров с наличием патологических изменений в ткани предстательной железы, были получены при проведении корреляционного анализа (рис. 2). Так, при изучении корреляционных зависимостей в ткани ДГПЖ выявлены связи молекулярных показателей с ядерным

Таблица 2

Экспрессия генов андрогеновых (AR) и эстрогеновых рецепторов (ER) при патологии предстательной железы

Показатель, усл. ед.	ДГПЖ	Рак предстательной железы
AR	173,0 $\pm$ 79,6	151,87 $\pm$ 23,0
ER	2,62 $\pm$ 1,19	79,47 $\pm$ 20,17*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ ($p < 0,05$).

Таблица 3

Экспрессия генов компонентов АКТ-m-TOR сигнального пути при патологии предстательной железы

Показатель, усл. ед.	ДГПЖ	Рак предстательной железы
Компоненты АКТ/m-TOR сигнального пути		
PTEN	193,5 ± 75,9	234,01 ± 24,9
АКТ	2,15 ± 0,59	10,53 ± 3,3*
GSK-3-beta	0,95 ± 0,48	12,6 ± 5,69
PDK1	5,75 ± 3,78	2,9 ± 1,0
c-RAF	13,63 ± 8,1	25,19 ± 8,28
Протеинкиназа m-TOR и ее субстраты		
m-TOR	3,69 ± 1,32	30,99 ± 13,8*
70 S6	3,45 ± 1,74	18,35 ± 11,11
4E-BP1	1,48 ± 0,58	3,93 ± 1,94

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ДГПЖ ($p < 0,05$).

фактором Bn-3α. Уровень его экспрессии зависел от мРНК гена 4E-BP1 ($r=0,9$; $p=0,001$) и от мРНК m-TOR ($r=0,8$; $p=0,001$). Также подтверждена значимость AR в развитии предопухолевых заболеваний простаты. Отмечены корреляции между экспрессией AR, экспрессией c-Raf ($r=0,7$; $p=0,001$), 70 S6 киназой ($r=0,95$; $p=0,001$) и PTEN ($r=0,8$; $p=0,014$). Вероятно, повышение экспрессии AR, приводящее к активации АКТ/m-TOR сигнального пути, сочетается с высоким уровнем мРНК PTEN.

При РПЖ отмечена прямая зависимость экспрессии Bn-3α от уровня мРНК 4EBP1 ($r=0,4$; $p=0,01$) и мРНК AR ($r=0,28$; $p=0,018$). При этом отмечены отрицательная зависимость между экспрессией AR и PDK1 при РПЖ ($r=-0,42$; $p=0,001$), а также положительные зависимости между AR, уровнем мРНК c-RAF ($r=0,57$; $p=0,001$) и 70 S6 киназой ($r=0,5$; $p=0,001$). Интересным является факт сопряженности между экспрессией PTEN и AR ($r=0,66$; $p=0,001$), а также Bn-3α ($r=0,29$; $p=0,001$). При корреляционном анализе выявлено влияние эстрогеновых рецепторов в ткани РПЖ на уровень активации АКТ/m-TOR сигнального пути, что подтверждается связями между экспрес-

сией ERα и АКТ ($r=0,57$; $p=0,01$), а также с c-RAF ($r=0,57$; $p=0,01$), GSK-3β ($r=0,40$; $p=0,015$) и PDK1 ($r=0,28$; $p=0,01$).

Заключение

Развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы связано с увеличением экспрессии AR, что определяет в дальнейшем возникновение злокачественной патологии. Выявлено, что в трансформированных клетках железы в этих условиях возрастает экспрессия ядерного фактора Bn-3α, который способствует росту уровня мРНК ERα. Изменение гормональной рецепции при развитии опухолевой патологии сопровождается повышением активности АКТ/m-TOR сигнального каскада на фоне исходных значений мРНК гена PTEN. Стоит отметить, что зафиксирован факт усиления связей между компонентами сигнального каскада, рецепторами гормонов и Bn-3α в развитии патологических процессов предстательной железы. Резюмируя полученные данные, можно полагать, что изучаемые молекулярные маркеры ассоциированы с развитием злокачественных новообразований, определяя особенности их течения.

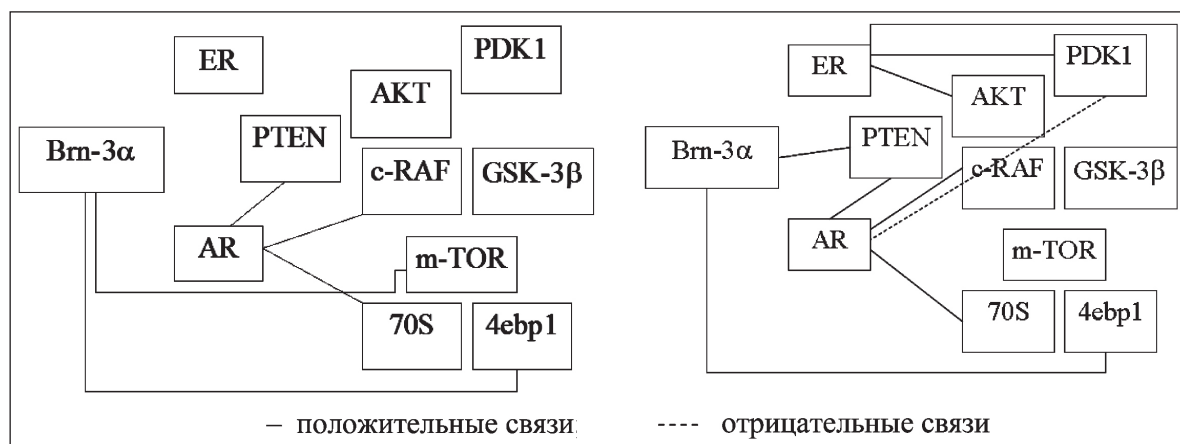


Рис. 2. Корреляционные связи между молекулярными маркерами в ткани ДГПЖ (А) и в ткани РПЖ (Б)

ЛИТЕРАТУРА

1. Budhram-Mahadeo V., Fujita R., Bitsi S., Sicard P., Heads R. Co-expression of POU4F2/Brn-3b with p53 may be important for controlling expression of pro-apoptotic genes in cardiomyocytes following ischaemic/hypoxic insults. *Cell Death Dis.* 2014; 5: 1503. doi: 10.1038/cddis.2014.452.
2. Berwick D.C., Diss J.K., Budhram-Mahadeo V.S., Latchman D.S. A simple technique for the prediction of interacting proteins reveals a direct Brn-3a-androgen receptor interaction. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
3. Stoica J., Franke F.T., Wellstein A., Szubaiko F., List H.-J., Reiter R., Morgan E., Martin M.B., Stoica A. Estradiol Rapidly Activates Akt via the ErbB2 Signaling Pathway. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
4. Vamesu S. Angiogenesis and ER/PR status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol.* 2007; 48 (1): 25–31.
5. Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011 Jan 1; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
6. Chang C., Lee S.O., Yeh S., Chang T.M. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene.* 2014 Jun 19; 33 (25): 3225–34. doi: 10.1038/ncr.2013.274.
7. Wang Y., Romigh T., He X., Orloff M.S., Silverman R.H., Heston W.D., Eng C. Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen

receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15; 19 (22): 4319–29. doi: 10.1093/hmg/ddq354.

8. Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Kolegova E.S. The AKT-mTOR Signalling Pathway in Kidney Cancer Tissues. *AIP Conf Proc.* 2015; 1688: 080004–1–5.

9. Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М. Влияние таргетной терапии на содержание транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы TOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 160 (12): 768–772.

10. Miah S., Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol.* 2014; 30 (2): 214–218. doi: 10.4103/0970-1591.126909.

11. Izumi K., Mizokami A., Lin W.J., Lai K.P., Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013; 182 (6): 1942–49. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028.

12. Wang J., Eltoum I.E., Lamartiniere C.A. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 219: 171–180.

13. Yeh C.R., Da J., Song W., Fazili A., Yeh S. Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2 (2): 161–168.

Поступила 4.04.17

Принята в печать 28.08.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1336-8363. ResercherID: A-7760-2012. Author ID: 36960462500.

Горбунов Алексей Константинович, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: goorbunov@yandex.ru. SPIN-код: 3590-6479.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149. ResercherID: C-8658-2012. Author ID: 6701872510.

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); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@yandex.ru. SPIN-код: 7763-6417. ResercherID: C-7405-2012. Author ID: 6603658443.

Усынин Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-код: 1804-0292. Author ID: 56204320500.

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

TRANSCRIPTION FACTOR BRN-3 α AND PROSTATE CANCER, RELATION WITH HORMONE RECEPTORS AND AKT/M-TOR SIGNALING PATHWAY ACTIVATION

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

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

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: SpirinaLV@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

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

Abstract

Introduction. The transcription factor Brn-3 α (product of the POU4F1) plays a significant role in carcinogenesis. **The purpose of the study** was to investigate Brn-3 α , AR, ER α expressions in tissues of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer as well as to determine their association with AKT/mTOR signaling pathway activation. **Material and methods.** The study included 30 patients with locally advanced prostate cancer and 15 patients with benign prostatic hyperplasia. The expression levels of Brn-3 α , AR, ER α and the components of AKT/m-TOR signaling pathway were determined using RT-PCR assay. **Results.** Overexpression of Brn-3 α in prostate cancer tissues was found to be associated with high level of ER α mRNA. High expression of AR was revealed in tissues of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. High expression levels of AKT, m-TOR and PTEN were observed in prostate cancer tissues. However, no significant changes in PTEN mRNA level were found in tissues of prostatic hyperplasia. **Conclusion.** Brn-3 α transcription factor was associated with prostate cancer and accompanied with high expression levels of ER α , AKT and m-TOR.

Key words: Brn-3 α , transcription factor, prostate cancer, AR, ER, AKT/m-TOR signaling pathway.

REFERENCES

1. Budhram-Mahadeo V., Fujita R., Bitsi S., Sicard P., Heads R. Co-expression of POU4F2/Brn-3b with p53 may be important for controlling expression of pro-apoptotic genes in cardiomyocytes following ischaemic/hypoxic insults. *Cell Death Dis.* 2014; 5: 1503. doi: 10.1038/cddis.2014.452.
2. Berwick D.C., Diss J.K., Budhram-Mahadeo V.S., Latchman D.S. A simple technique for the prediction of interacting proteins reveals a direct Brn-3a-androgen receptor interaction. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
3. Stoica J., Franke F.T., Wellstein A., Szubai F., List H.-J., Reiter R., Morgan E., Martin M.B., Stoica A. Estradiol Rapidly Activates Akt via the ErbB2 Signaling Pathway. *J Biol Chem.* 2010 May 14; 285 (20): 15286–95. doi: 10.1074/jbc.M109.071456.
4. Vamesu S. Angiogenesis and ER/PR status in primary breast cancer patients: an analysis of 158 needle core biopsies. *Rom J Morphol Embryol.* 2007; 48 (1): 25–31.
5. Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2011 Jan 1; 300 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2010.09.008.
6. Chang C., Lee S.O., Yeh S., Chang T.M. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene.* 2014 Jun 19; 33 (25): 3225–34. doi: 10.1038/ncr.2013.274.
7. Wang Y., Romigh T., He X., Orloff M.S., Silverman R.H., Heston W.D., Eng C. Resveratrol regulates the PTEN/AKT pathway through androgen receptor-dependent and -independent mechanisms in prostate cancer cell lines. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15; 19 (22): 4319–29. doi: 10.1093/hmg/ddq354.
8. Spirina L.V., Usynin Y.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M., Kolegova E.S. The AKT-mTOR Signalling Pathway in Kidney Cancer Tissues. *AIP Conf Proc.* 2015; 1688: 080004–1–5.
9. Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M. Effect of Target Therapy on the Content of Transcription and Growth Factors, Protein Kinase TOR, and Activity of Intracellular Proteases in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 160 (12): 768–772. [in Russian]
10. Miah S., Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol.* 2014; 30 (2): 214–218. doi: 10.4103/0970-1591.126909.
11. Izumi K., Mizokami A., Lin W.J., Lai K.P., Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013; 182 (6): 1942–49. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028.
12. Wang J., Eltoum I.E., Lamartiniere C.A. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 219: 171–180.
13. Yeh C.R., Da J., Song W., Fazili A., Yeh S. Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2 (2): 161–168.

Received 4.04.17
Accepted 28.08.17

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila V. Spirina, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1336-8363. ResercherID: A-7760-2012. Author ID: 36960462500.

Alexey K. Gorbunov, MD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: goorbunov@yandex.ru. SPIN-код: 3590-6479.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149. Resercher ID: C-8658-2012. Author ID: 6701872510.

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417. Researcher ID: C-7405-2012. Author ID: 6603658443.

Evgeny A. Usynin, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-code: 1804-0292. Author ID: 56204320500.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Каюкова Т.В., Хышиктеев Б.С. Патогенетические и корреляционные взаимосвязи между уровнем короткоцепочечных жирных кислот и характером биологических процессов в клетках экзоцервикса в процессе канцерогенеза. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 32–37. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-32-37.

For citation: Kayukova E. V., Belokrinitskaya T. E., Kayukova T. V., Khyshiktuev B. S. Pathogenic and correlative relationship between the level of short- chain fatty acids and the intensity of biological process in cervical cancer cells during cancerogenesis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 32–37. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-32-37.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ХАРАКТЕРОМ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ЭКЗОЦЕРВИКСА В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Е.В. Каюкова¹, Т.Е. Белокриницкая¹, Т.В. Каюкова¹, Б.С. Хышиктеев²

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия¹
672000, г. Чита, ул. Горького, 39А. E-mail: elena_pochta22@mail.ru¹

ООО «Медиком», г. Москва, Россия. E-mail: apexmed@apexmed.ru²
129366, г. Москва, пр. Мира, 150. E-mail: apexmed@apexmed.ru²

Аннотация

Введение. Изменение спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) является одним из звеньев канцерогенеза. **Цель исследования:** используя ранее полученные нами данные о составе КЖК, параметрах пролиферативной активности, апоптоза и кинетики фаз клеточного цикла экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации, провести корреляционный анализ между этими показателями. **Результаты.** Вероятнее всего, КЖК обладают антиканцерогенным действием, реализуя его через следующие эффекты: антипролиферативный, проапоптотический, а также модулирующее влияние на фазы клеточного цикла. **Заключение.** Наличие большого количества корреляционных взаимосвязей между уровнем КЖК и параметрами апоптоза, некроза, фазами клеточного цикла указывает на их тесное патогенетическое участие в процессах цервикального онкогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, короткоцепочечные жирные кислоты, апоптоз, пролиферативная активность клеток, канцерогенез.

Альтерация липидного гомеостаза является одним из проявлений метаболического перепрограммирования опухолевой клетки [1]. Имеется большое количество публикаций, посвященных изучению модификации состава высших жирных кислот мембран клеток при разных онкологических заболеваниях [2–4]. Появляются научные данные об участии короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в процессе канцерогенеза, при этом последние в основном рассматриваются как продукт жизнедеятельности микроорганизмов [5, 6]. Крайне малочисленны и противоречивы сведения, касающиеся особенностей метаболизма и патогенетической роли КЖК у больных злокачественными новообразованиями [7–9].

Цель исследования – провести корреляционный анализ полученных нами ранее величин спектра КЖК клеток плоского цервикального эпителия, с одной стороны, и параметров пролиферативной активности, апоптоза и кинетики фаз клеточного

цикла клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации – с другой.

Материал и методы

В работе были использованы полученные нами ранее лабораторные данные [7, 10]. В качестве образцов для исследования служили фрагменты шейки матки, полученные путем прицельной ножевой биопсии или в ходе проведения оперативного пособия. Одновременно проводился их морфологический контроль. В соответствии с данными гистологического исследования было выделено 2 сопоставимые клинические группы:

– I клиническая группа – 32 больных с предраковыми заболеваниями шейки матки: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени, средний возраст которых составил $38 \pm 8,26$ года;

– II клиническую группу составили 45 пациенток с впервые выявленными инвазивными формами плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) Ia–Ib стадии аналогичного возраста.

В каждой группе выделены 2 фрагмента исследования: А – локус злокачественной трансформации или предопухолевое поражение шейки матки; Б – интактная ткань без признаков злокачественного роста и предраковых изменений.

Образцы контрольной группы были взяты у 25 гинекологически здоровых женщин-добровольцев, средний возраст – $34,5 \pm 6,5$ года, ознакомленных с дизайном исследования и давших информированное согласие на участие. Выполнялся морфологический контроль биоптатов.

Для получения клеточной суспензии кусочки биоптата измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе Gentle MACS Dissociator (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Затем суспензию клеток фильтровали через капроновый фильтр с размером ячеек 30 мкм. Полученные клетки отмывали в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % телячьей сыворотки и стандартного набора антибиотиков.

Исследование состава КЖК в отмывой суспензии клеток проводили по методике М.Д. Ардатской (2004). Регистрацию апоптоза, фаз клеточного цикла в выделенных клетках осуществляли с помощью проточной цитофлуориметрии FC500 с использованием набора реагентов Annexin V Kit.

Расшифровка обозначений: спектр короткоцепочечных жирных кислот: $C_{3:0}$ – пропионовая, $C_{4:0}$ – масляная, $isoC_{4:0}$ – изомасляная, $C_{5:0}$ – валериановая, $C_{6:0}$ – капроновая кислоты; пролиферативная активность, апоптотическая реактивность, некротический потенциал клеток: CD45 (–), Ki67 (+) эпителиальные, пролиферирующие клетки; CD45–, Ki67+, A+ клетки, находящиеся в раннем

апоптозе; CD45–, Ki67+, A+, P+ клетки, находящиеся в позднем апоптозе; CD45–, Ki67+, P+ клетки, находящиеся в стадии некроза; для оценки кинетики клеточного цикла изучали следующие параметры соответственно его фазам: SubG0 (%) клетки, G0–G1 (%) клетки, S (%) клетки, G2–M (%) клетки.

Для выявления патогенетических и корреляционных взаимосвязей между изучаемыми параметрами производился корреляционный анализ изучаемых величин с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты корреляционного анализа представлены в виде схем (за исключением табл. 1), на которых отражены только статистически значимые зависимости. Все остальные выявленные нами корреляции не показаны, чтобы не перегружать текст лишней информацией. При оценке изучаемых взаимосвязей в здоровых клетках экзоцервикса (контрольная группа) выявлена прямая корреляционная зависимость средней силы между уровнем $iC_{4:0}$ ($r=0,5$; $p<0,05$), $C_{5:0}$ ($r=0,5$; $p<0,05$) и пулом клеток, находящихся в фазе G0–G1 клеточного цикла (рис. 1). Кроме того, установлена обратная взаимосвязь (r от $-0,71$ до $-0,78$; $p\leq 0,003$) между концентрацией всех КЖК и долей клеток в фазе G2–M.

Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми параметрами в I группе выявил множество статистически значимых связей (табл. 1). Так, в IA группе установлена тесная прямая зависимость между концентрацией $C_{3:0}$, $iC_{4:0}$, $C_{5:0}$, $C_{6:0}$ и пулом клеток, находящихся в фазе SubG0, G1, S (r от $0,75$ до $0,84$; $p\leq 0,001$).

Таблица 1

Коэффициент корреляции Спирмена между величинами КЖК, пролиферативной активностью, апоптотической реактивностью, некротическим потенциалом, параметрами клеточного цикла в очаге диспластической трансформации (IA группа)

Параметры	$C_{3:0}$	$C_{4:0}$	$iC_{4:0}$	$C_{5:0}$	$C_{6:0}$
CD45–, Ki67+	0,84 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,75 $p<0,001$	0,82 $p<0,001$	0,85 $p<0,001$
CD45–, Ki67+, A+	0,85 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,82 $p<0,001$	0,84 $p<0,001$	0,82 $p<0,001$
CD45–, Ki67+, A+PI+	0,85 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,94 $p<0,001$	0,85 $p<0,001$	0,83 $p<0,001$
CD45–, Ki67+, PI+	0,83 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,86 $p<0,001$	0,85 $p<0,001$	0,81 $p<0,001$
SubG0	0,85 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,82 $p<0,001$	0,78 $p<0,001$	0,84 $p<0,001$
G1	0,84 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,75 $p<0,001$	0,84 $p<0,001$	0,89 $p<0,001$
S	0,83 $p<0,001$	0,62 $p=0,011$	0,88 $p<0,001$	0,87 $p<0,001$	0,84 $p<0,001$
G2–M	-0,51 $p=0,04$	0,62 $p=0,011$	-0,51 $p=0,04$	-0,51 $p=0,04$	-0,51 $p=0,04$

	G0-G1	G2-M
C _{3,0}		-0,77 (p=0,001)
C _{4,0}		-0,71 (p=0,003)
iC _{4,0}	0,5 (p<0,05)	-0,78 (p=0,001)
C _{5,0}	0,5 (p<0,05)	-0,78 (p=0,001)
C _{6,0}		-0,71 (p=0,003)

Рис. 1. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК и параметрами клеточного цикла в клетках шейки матки контрольной группы

	CD45-, Ki-67+	SubG0	S
C _{3,0}	0,86 (p<0,001)	0,86 (p<0,001)	0,86 (p<0,001)
C _{4,0}	0,88 (p<0,001)	0,82 (p<0,001)	0,96 (p<0,001)
iC _{4,0}	0,82 (p<0,001)	0,86 (p<0,001)	0,82 (p<0,001)
C _{5,0}	0,86 (p<0,001)	0,88 (p<0,001)	0,80 (p<0,001)
C _{6,0}	0,86 (p<0,001)	0,88 (p<0,001)	0,86 (p<0,001)

Рис. 2. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, пролиферативной активностью, параметрами клеточного цикла в парадиспластических клетках шейки матки (IB группа)

	CD45-, Ki-67+, A+, PI+	G2-M
C _{3,0}	-0,65 (p=0,004)	0,51 (p=0,032)
C _{4,0}	-0,65 (p=0,004)	0,51 (p=0,032)
iC _{4,0}	-0,70 (p=0,002)	0,62 (p=0,007)
C _{5,0}	-0,70 (p=0,002)	0,62 (p=0,007)
C _{6,0}	-0,70 (p=0,002)	0,62 (p=0,007)

Рис. 3. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, апоптотической реактивностью, параметрами клеточного цикла в малигнизированных клетках шейки матки (IIA группа)

Аналогичные взаимосвязи были выявлены и для C_{4,0}, однако их сила была немного слабее ($r=0,62$; $p=0,011$). Кроме того, зарегистрирована прямая корреляционная зависимость между уровнем КЖК и пролиферативной, апоптотической способностью клеток цервикального эпителия в I группе (r от 0,62 до 0,85; $p \leq 0,011$).

Оценивая взаимосвязи изучаемых параметров в IB группе, мы обнаружили сильную прямую корреляционную зависимость между концентрациями КЖК и пролиферативным потенциалом клеток (r от 0,82 до 0,88; $p < 0,001$), а также долей клеток, находящихся в фазе SubG0 (r от 0,82 до 0,88; $p < 0,001$) и синтетической фазе (r от 0,80 до 0,96; $p < 0,001$) (рис. 2).

В очаге цервикального рака статистически значимая взаимосвязь средней силы выявлена между концентрацией всех КЖК и пулом клеток, находящихся в стадии позднего апоптоза, при этом установленная зависимость носила обратный характер (r от -0,65 до -0,70; $p \leq 0,004$) (рис. 3). Кроме того, в данных клетках зарегистрирована прямая зависимость средней силы между короткоцепочечными аналогами и долей клеток, находящихся в фазе G2-M клеточного цикла (r от 0,51 до 0,62; $p \leq 0,032$).

Во IIB группе корреляционные взаимосвязи между величинами КЖК, параметрами апоптоза и клеточного цикла были иные (рис. 4). Обратная сильная зависимость зарегистрирована между пулом iC_{4,0} ($r=-0,75$; $p < 0,001$), C_{5,0} ($r=-0,75$; $p < 0,001$), C_{6,0} ($r=-0,75$; $p < 0,001$) и уровнем CD45 негативных клеток, экспрессирующих маркер Ki67. Аналогичные корреляции наблюдались между всеми представителями КЖК и количеством некротических клеток ($r=-0,8$; $p < 0,001$), а также G2-M-клеток ($r=-0,6$; $p=0,009$). Пул G0-G1 клеток находился в прямой сильной зависимости от концентрации iC_{4,0} ($r=0,72$; $p < 0,001$), C_{5,0} ($r=0,72$; $p < 0,001$), C_{6,0} ($r=0,72$; $p < 0,001$).

Обсуждение

На основе анализа выявленных корреляционных взаимоотношений между пролиферативной активностью, параметрами апоптоза, клеточного цикла и пулом короткоцепочечных жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации можно сделать заключение об их тесном взаимодействии в процессе малигнизации цервикального эпителия. Основываясь на сведениях современной литературы и результатах собственных исследований, мы полагаем, что КЖК обладают антиканцерогенным действием, реализуют его через следующие эффекты: во-первых, антипролиферативный, проявляющийся наличием отрицательных взаимосвязей между концентрациями КЖК, с одной стороны, и пулом CD45 негативных клеток, экспрессирующих Ki67 (IIB группа – $r=-0,75$; $p < 0,001$), долей G2-M клеток (IA

	CD45 ⁺ , Ki-67 ⁺	CD45 ⁺ , Ki-67 ⁺ , PI ⁺	G0-G1	G2-M
iC _{4.0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)
C _{5.0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)
C _{6.0}	-0,75 (p<0,001)	-0,8 (p<0,001)	0,72 (p<0,001)	-0,60 (p=0,009)

Рис. 4. Схема корреляционных взаимосвязей между величинами КЖК, пролиферативной активностью, некротическим потенциалом, параметрами клеточного цикла в паранеопластических клетках шейки матки (IIБ группа)

группа – $-0,51$; $p<0,05$; IIБ группа – $-0,6$; $p=0,009$ и контроль – от $-0,71$ до $-0,78$, $p<0,05$ – с другой. Наличие положительных корреляций уровня бутирата с долей пролиферирующих клеток ($0,62$, $p=0,011$) и G2-M клеток ($0,62$, $p=0,011$) в I группе, вероятнее, следует считать «парадоксальным» эффектом последних, что нашло свое отражение и в литературных источниках. Показано, что бутират стимулирует физиологическую пролиферацию в криптах толстой кишки, в то время как в локусе аденокарциномы его эффект противоположный [8, 11]. Выявление прямых взаимосвязей между величиной КЖК и G2-M клетками в локусе рака (r от $0,51$ до $0,62$; $p<0,05$), вероятно, следует рассматривать как участие первых в формировании G2-M клеточного блока [4].

Во-вторых, КЖК проявляют проапоптотический эффект, что ярко визуализируется в IA группе, где обнаружена сильная связь последних с клетками, находящимися в разных стадиях апоптоза. Кроме того, КЖК оказывают модулирующее влияние на фазы клеточного цикла, что установлено в каждой исследуемой группе.

Выявленные механизмы действия КЖК на клетки цервикального эпителия при предопухолевой трансформации и малигнизации отражают их степень участия в опухолевом процессе. Известно, что КЖК являются ингибиторами гистоновых деацетилаз и способны изменять экспрессию некоторых генов, влияя на процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и некроза. Так, установлено, что КЖК возбуждают работу транскриптора p21waf1, ингибирующего циклинзависимую киназу CIP1, что нарушает нормальное прохождение клетки по циклу и приводит к ее остановке в фазе G1 [12]. Кроме того, они увеличивают уровень p27kip1, супрессорного белка, предотвращающего активацию киназы cdk4, что останавливает жизнедеятельность клетки в фазе G0 или ранней фазе G1 [8].

КЖК повышают экспрессию «рецепторов смерти» – DR4 и DR5, индуцирующих TRAIL-

опосредованный апоптоз (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз) [13, 14]. КЖК способны подавлять синтез антиапоптотических белков – Bcl-2, Bcl-x; c-FLIP, а также стимулируют выброс цитохрома, что в конечном итоге активирует апоптоз в клетках [8].

B.R. Han et al. [8] приводят данные о стимуляции апоптоза в культуре клеток РШМ под действием представителя короткоцепочечных аналогов – вальпроата. Следует отметить, что механизмы C_{5.0} действия, за счет которых реализуется его проапоптотическое действие, разнообразны. Установлено, что под влиянием пентановой кислоты в клетках повышается активность каспаз 3, -8, -9. Кроме того, C_{5.0} ингибирует PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) – ферменты, участвующие в репарации поврежденной ДНК и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. Пентаноат изменяет трансмембранный потенциал митохондрий, потенцируя проапоптотический механизм.

Обобщая полученные данные, можно сделать заключение, что в условиях дефицита КЖК в клетках экзоцервикса как при предраковых состояниях, так и при малигнизации цервикального эпителия антиканцерогенный эффект КЖК минимален, что приводит к дестабилизации фаз клеточного цикла, повышению пролиферативного потенциала, изменению апоптотической реактивности клеток.

Заключение

Таким образом, наличие большого количества корреляционных взаимосвязей между уровнем КЖК и параметрами апоптоза, некроза, фазами клеточного цикла указывает на их тесное патогенетическое участие в процессах цервикального онкогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (договор № 14.W01.18.6143-МК от 17.01.18).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюкова Е.В., Терешков П.П. Изменение состава короткоцепочечных жирных кислот в клетках шейки матки при тяжелой дисплазии и злокачественной трансформации. Современные проблемы науки и образования. 2015; 21. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (дата обращения: 06.01.2017).
2. Каюкова Е.В. Пролиферативная активность и апоптотическая реактивность клеток шейки матки при предраковых состояниях и неоплазии шейки матки. Врач-аспирант. 2015; 2.1 (69): 117–124.
3. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток. Вестник ВГМУ. 2013; 12 (2): 6–18.
4. Хышиктыев Б.С., Каюкова Е.В., Каюков В.А., Терешков П.П. Спектр высших жирных кислот опухолевой ткани при раке шейки матки с различной степенью дифференцировки. Сибирский онкологический журнал. 2013; 1 (55): 47–51.
5. Alrawi S.J., Schiff M., Carroll R.E., Dayton M., Gibbs J.F., Kulavlat M., Tan D., Berman K., Stoler D.L., Anderson G.R. Aberrant crypt foci. *Anticancer Res.* 2006; 26: 107–119.
6. Al-Yacoub N., Fecker L.F., Möbs M., Plötz M., Braun F.K., Sterry W., Eberle J. Apoptosis induction by SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells is related to downregulation of c-FLIP and enhanced TRAIL signaling. *J Invest Dermatol.* 2012 Sep; 132 (9): 2263–74. doi: 10.1038/jid.2012.125.
7. Baumann J., Sevinsky C., Conklin D.S. Lipid biology of breast cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct; 1831(10): 1509–17.
8. Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28; 17 (12): 1519–28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.
9. Chen Y.X., Fang J.Y., Lu J., Qiu D.K. Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004 Feb 17; 84 (4): 312–7.
10. Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., Yang X., Zhu F., Liu J., Wang S., Monsma F., Vassileva G., Maguire M., Gustafson E., Bayne M., Chou C.C., Lundell D., Jenh C.H. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol.* 2009 Nov 28; 15 (44): 5549–57.
11. Das U.N., Madhavi N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro. *Lipids Health Dis.* 2011 Sep 14; 10: 159. doi: 10.1186/1476-511X-10-159.
12. Han B.R., You B.R., Park W.H. Valproic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via caspase-dependent apoptosis. *Oncol Rep.* 2013 Dec; 30(6): 2999–3005. doi: 10.3892/or.2013.2747.
13. Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores Open Access.* 2012 Aug; 1 (4): 192–8. doi: 10.1089/biores.2012.0223.
14. Venza I., Visalli M., Oteri R., Teti D., Venza M. Class I-specific histone deacetylase inhibitor MS-275 overrides TRAIL-resistance in melanoma cells by downregulating c-FLIP. *Int Immunopharmacol.* 2014 Aug; 21 (2): 439–46. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.024.

Поступила 29.01.17

Принята в печать 24.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. AuthorID: 818313.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: zoag75@mail.ru. SPIN-код: 7823-5179.

Каюкова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: inet2005@list.ru. AuthorID: 769200.

Хышиктыев Баир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, зам. генерального директора по инновациям, ООО «Медиком» (г. Москва, Россия). E-mail: apexmed@apexmed.ru. SPIN-код: 8572-4313.

PATHOGENIC AND CORRELATIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF SHORT- CHAIN FATTY ACIDS AND THE INTENSITY OF BIOLOGICAL PROCESS IN CERVICAL CANCER CELLS DURING CANCEROGENESIS

E.V. Kayukova¹, T.E. Belokrinitskaya¹, T.V. Kayukova¹, B.S. Khyshiktuev²

Chita State Medical Academy, Chita, Russia¹

39A, Gorkogo Str., 672000-Chita. E-mail: elena_pochta22@mail.ru¹

Medicom LLC, Moscow, Russia²

150, Mira Prospect, 129366-Moscow, Russia. E-mail: apexmed@apexmed.ru²

Abstract

Background. The change in the spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) is known to be one of the links of carcinogenesis. **The aim of study** was to assess the correlation between the levels of cell proliferation, apoptosis, cell cycle kinetics and the spectrum of short-chain fatty acids in cervical dysplasia and cancer cells. **Methods.** To analyze the association between the variables, the Spearman's rank correlation was used. **Results.** The SCFA is likely to have anti-proliferative, pro-apoptotic, and modulatory effects on the cell cycle phase. **Conclusion.** Correlations between the level of SCFA and parameters of apoptosis, necrosis, and cell cycle phases indicates their pathogenetic participation in the cervical carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, short chain fatty acids, apoptosis, proliferation, cancerogenesis

REFERENCES

1. *Kayukova E.V., Tereshkov P.P.* The short chain fatty acid spectrum of cervical dysplasia and cancer cells. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 2–1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18999> (дата обращения: 06.01.2017). [in Russian]
2. *Kayukova E.V.* Cell proliferation, apoptosis and cell cycle of cervical dysplasia and cancer cell. *Physician-Postgraduate*. 2015; 2.1 (69): 117–124. [in Russian]
3. *Kulicov V.A., Beliaeva L.E.* Metabolic reprogramming cancer cells. *Newsletter of VG MU*. 2013; 12 (2): 6–18. [in Russian]
4. *Khyshiktuev B.S., Kayukova E.V., Kayukov V.A., Tereshkov P.P.* The spectrum of higher fatty acids tumor tissue of cervical cancer with varying degrees of differentiation. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 1 (55): 47–51. [in Russian]
5. *Alrawi S.J., Schiff M., Carroll R.E., Dayton M., Gibbs J.F., Kulavlat M., Tan D., Berman K., Stoler D.L., Anderson G.R.* Aberrant crypt foci. *Anticancer Res*. 2006; 26: 107–119.
6. *Al-Yacoub N., Fecker L.F., Möbs M., Plötz M., Braun F.K., Sterry W., Eberle J.* Apoptosis induction by SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells is related to downregulation of c-FLIP and enhanced TRAIL signaling. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep; 132 (9): 2263–74. doi: 10.1038/jid.2012.125.
7. *Baumann J., Sevinisky C., Conklin D.S.* Lipid biology of breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct; 1831(10): 1509–17.
8. *Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28; 17 (12): 1519–28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.
9. *Chen Y.X., Fang J.Y., Lu J., Qiu D.K.* Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004 Feb 17; 84 (4): 312–7.
10. *Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., Yang X., Zhu F., Liu J., Wang S., Monsma F., Vassileva G., Maguire M., Gustafson E., Bayne M., Chou C.C., Lundell D., Jenh C.H.* Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28; 15 (44): 5549–57.
11. *Das U.N., Madhavi N.* Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro. *Lipids Health Dis*. 2011 Sep 14; 10: 159. doi: 10.1186/1476-511X-10-159.
12. *Han B.R., You B.R., Park W.H.* Valproic acid inhibits the growth of HeLa cervical cancer cells via caspase-dependent apoptosis. *Oncol Rep*. 2013 Dec; 30(6): 2999–3005. doi: 10.3892/or.2013.2747.
13. *Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V.* Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores Open Access*. 2012 Aug; 1 (4): 192–8. doi: 10.1089/biores.2012.0223.
14. *Venza I., Visalli M., Oteri R., Teti D., Venza M.* Class I-specific histone deacetylase inhibitor MS-275 overrides TRAIL-resistance in melanoma cells by downregulating c-FLIP. *Int Immunopharmacol*. 2014 Aug; 21 (2): 439–46. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.024.

Received 29.01.17
Accepted 24.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kayukova, MD, PhD, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Oncology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. AuthorID: 818313.

Tatyana E. Belokrinitskaya, MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: zoag75@mail.ru. SPIN-code: 7823-5179.

Tatyana V. Kayukova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a Course of Oncology, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: inet2005@list.ru. AuthorID: 769200.

Bair S. Khyshiktuev, MD, DSc, Professor, Deputy General Director for Innovations, Medicom LLC (Moscow, Russia). E-mail: apexmed@apexmed.ru. SPIN-code: 8572-4313.

The study was carried out with financial support of Russian Federation President Council on Grants for governmental support for young Russian scientists MK-6143.2018.7 (agreement No. 14.W01.18.6143-MK of 17.01.18).

Для цитирования: Коршунов Д.А., Климов И.А., Кондакова И.В. Использование комбинированного подхода – ограничения питательных веществ и химиотерапии – при карциноме легких Льюис. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 38–44. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-38-44.

For citation: Korshunov D.A., Klimov I.A., Kondakova I.V. The use of nutrient restriction in combination with chemotherapy in Lewis' lung carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 38–44. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-38-44.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА – ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ХИМИОТЕРАПИИ – ПРИ КАРЦИНОМЕ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС

Д.А. Коршунов, И.А. Климов, И.В. Кондакова

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

Аннотация

Цель исследования – изучить влияние периодического ограничения питательных веществ в комбинации с химиотерапией метотрексатом на развитие карциномы легких Льюиса у мышей. **Материал и методы.** Эксперимент выполнен на мышах линии C57BL/6j. Взрослым мышам инокулировали в мышцу бедра живые клетки LLC. Полное голодание проходило в две стадии: два раза (по двое суток) с перерывом в сутки. В лечении использовали метотрексат (MTX) по схеме ограничения питательных веществ в самостоятельной форме и на фоне ограничения питательных веществ. Препарат вводили животным внутривенно в максимально переносимой дозе. Эффективность лечения оценивали по торможению роста опухоли (ТРО), уровню торможения метастазов в легких (ТМ) и кинетическому индексу роста опухоли (ИР). **Результаты.** В группе с ограничением питательных веществ конечное ТРО достигало 34 %, леченных MTX – 27 %, при комбинации – 46 %. Индекс ТМ в группе животных, леченных MTX, достигал 90 %, а на фоне ограничения питательных веществ – 70 %. В группе животных, подвергшихся ограничению питательных веществ, ТМ не отличался от значения в контрольной группе. Кинетический индекс ИР составил 0,7 для групп с ограничением питательных веществ и при комплексном лечении, при монотерапии MTX составлял 0,81. Общетоксическое действие MTX на организм сказалось на снижении массы тела – на 27 %. При ограничении питательных веществ и на его фоне с применением MTX масса тела снижалась на 13 % и 17 % соответственно. **Заключение.** Метотрексат сдерживал рост опухолевых клеток, однако терапевтический эффект нивелировался токсическим действием препарата на организм животных. Длительное ограничение питательных веществ тормозило рост первичной опухоли, при возврате на нормальное питание рост опухоли быстро возобновлялся. Применение химиопрепарата на фоне ограничения питательных веществ увеличивало его противоопухолевое действие на первичный очаг, снижало токсические проявления, но уменьшало его антиметастатическую активность на 20 %.

Ключевые слова: ограничение питательных веществ, химиотерапия, метотрексат, дифференциальное напряжение.

Химиотерапия является одним из основных способов лечения широкого диапазона злокачественных новообразований [1]. Ее стратегия в основном ориентирована на поражение генетического аппарата злокачественных клеток [2]. Изначально считалось, что химиопрепараты обладают избирательностью в отношении опухолевых клеток, однако нормально делящиеся клетки ткани также подвергаются серьезным повреждениям. Побочные эффекты химиопрепаратов множественны и включают в себя миелосупрессию, усталость, рвоту, диарею, нефро-, кардио- и гепатотоксичность, в некоторых случаях даже бесплодие и смерть [1].

Для снижения побочных эффектов были созданы химиопротекторы: амифостин (снижает гематотоксичность ДНК-связывающих препаратов), глутатион (антиоксидант), месна (антидот препаратов алкилирующего типа действия) и дексразоксан (кардиопротектор). Исследования этих химиопротекторов показали, что они обеспечивали защиту от препаратов для определенных тканей, но без увеличения безрецидивной или общей выживаемости, отчасти потому, что они также обеспечивали защиту раковым клеткам или обладают отсроченной токсичностью [3].

Ряд исследований показал, что длительное сокращение потребления калорий без истощения

уменьшает процент выхода спонтанных опухолей и задерживает у грызунов прогрессирование в различных опухолях [4–7]. При низкокалорийной длительной диете у приматов наблюдалось снижение заболеваемости и смертности от рака [8]. Исследования при низкокалорийной длительной диете у людей показали снижение метаболических и гормональных факторов, связанных с риском для формирования онкозаболеваний [9–12]. Однако клиническое применение длительных лечебных диет имеет ряд сложностей. В частности, они вызывают неприемлемую потерю веса у онкологических больных [13]. В экспериментах на мышах было показано, что краткосрочное ограничение питательных веществ (ОПВ) столь же эффективно, как низкокалорийная длительная диета, так как оно замедляет рост опухоли без потери массы тела [14–16]. Еще более важно, что чувствительность к химиотерапии при краткосрочном ОПВ отличается у нормальных соматических и раковых клеток. У нормальных клеток недостаток питательных веществ выключает пути, способствующие росту, и перераспределяет энергию на репаративные процессы, которые, в свою очередь, повышают устойчивость к химиотерапии [17, 18]. В противоположность этому опухолевые клетки не способны активировать эту защитную реакцию из-за неконтролируемой активации путей роста под влиянием онкогенных мутаций. В результате того, что опухолевым клеткам требуется активное поступление питательных веществ для обеспечения повышенного метаболизма, короткие периоды ОПВ повышают их чувствительность к химиотерапии [14–16]. Описанное явление различного ответа нормальных и опухолевых клеток при ОПВ называется дифференциальным напряжением [14, 15, 19, 20].

Хорошо известна связь между ожирением и заболеваемостью раком. Существует несколько объяснений этого явления, среди которых фигурирует стимуляция опухолевого роста за счет гормонов жировой ткани, избыточной доступности питательных веществ, в частности глюкозы, необходимой для анаэробного гликолиза в опухолевых клетках [21, 22]. Следовательно, ОПВ может являться дополнительным фактором для повышения эффективности как химиотерапии, так и переносимости цитостатиков.

Целью исследования являлось изучение влияния длительного ограничения питательных веществ, состоящего из двух краткосрочных стадий, на развитие карциномы легких Льюиса и эффективность химиотерапии метотрексатом.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на мышах линии C57BL/6j (самцы) массой 25–30 г, полученных из питомника НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга. Животные на-

ходились в виварии временного содержания Томского НИИ онкологии при температуре 20–21°C и влажности воздуха 55–60 %, при световом режиме «день:ночь» – 1:1, на стандартном рационе питания и свободном доступе к воде. Исследования проводили с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3 96 и ГОСТ Р 51000.4 96), международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Strasburg, 1986 г.).

Для перевивки эпидермоидной карциномы Льюис (LLC) всем животным одновременно инокулировали в мышцу бедра по 1,5 млн опухолевых клеток LLC в 0,2 мл 0,9 % NaCl. Использовали четвертый пассаж после разморозки с метастазированием в легкие в 100 % случаев. Объем бедра определяли с 3-х суток штангенциркулем Horse power (Тайвань) по методу Шрека [22].

Полное ОПВ проводили в модифицированном режиме 2–1–2: два раза (по двое сут) с перерывом в 1 сут, в течение которых животных получали полноценное сбалансированное питание. Во время ОПВ животные имели свободный доступ к воде. Также на 3 и 4-е сут мыши получали по 1 г обезжиренного творога для уменьшения деградации пищеварительного тракта. В лечении использовали метотрексат (МТХ, Эбеве Фарма, Австрия) по схеме ОПВ в самостоятельной форме и на фоне ОПВ. Препарат вводили внутривентриально в максимально переносимой дозе 1,5 мг/кг в сут. Лечение животных начинали с 6-х сут от момента инокуляции опухолевых клеток. Контрольные животные получали физиологический раствор в таком же объеме. Животных выводили из опыта на 21-е сут эксперимента при токсической дозе золетила (VIRBAC, Франция).

Торможение роста опухоли (ТРО) вычисляли по формулам:

$$\text{ТРО}_V = \frac{S_k - S_{\text{оп}}}{S_k} \times 100 \%, \quad \text{ТРО}_M = \frac{N_k - N_{\text{оп}}}{N_k} \times 100 \%,$$

где S_k – средний объем опухоли в контрольной группе; $S_{\text{оп}}$ – средний объем опухоли в опытной группе; N_k – средняя масса опухоли в контрольной группе; $N_{\text{оп}}$ – средняя масса опухоли в опытной группе [24].

Уровень торможения метастазов (ТМ) в легких рассчитывали по формуле

$$\text{ТМ} = \frac{M_k - M_{\text{оп}}}{M_k} \times 100 \%,$$

где M_k – средняя масса метастазов в легких контрольной группы; $M_{\text{оп}}$ – средняя масса метастазов в легких опытной группы [24].

Кинетический индекс роста опухоли (ИР) оценивали по формуле

$$\text{ИР} = S_3/S_k,$$

где S_3 – площадь под кинетической кривой роста опухоли в подопытной, а S_k – в контрольной группе [25].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для оценки значимости различий между независимыми выборками при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была проведена оценка влияния ОПВ и МТХ на общее состояние животных и их массу тела (рис. 1). Модификация схемы ОПВ в два этапа была введена для возможности проведения курсовой химиотерапии на фоне эффектов ОПВ, так как курсовое введение препарата позволяет пролонгировать терапевтическое окно и уменьшает разовую дозу высокотоксического препарата. Диапазон 2–1–2 был обусловлен тем, что для линии мышей, использованной в эксперименте, оптимальным вариантом оказались 2 сут полного ОПВ. При 3-суточном ОПВ выживаемость падала до 50 %, после 4-х сут погибали все животные. При этом такой вариант попеременного ОПВ с потреблением пищи является нормой в естественных условиях обитания животных. Очевидно, что в контрольной группе после ОПВ масса тела восстанавливалась практически полностью в течение суток, а мыши, получавшие МТХ в периоды ОПВ, начинали восстанавливать свою массу только на 4-е сут после последнего введения. Такой замедленный и продолжительный эффект связан с особенностями механизма действия химиопрепарата. Предварительный анализ действия МТХ показал, что токсические проявления (ухудшение общего

состояния и снижение массы тела) начинались через 3 сут с момента введения препарата, а восстановление до нормального состояния занимало 7 сут. Не совсем ясен механизм такого замедленного действия, так как препарат практически полностью выводится из организма в неизмененном виде с мочой в течение суток, и лишь незначительное количество полиглутаминированных производных удерживается в тканях длительное время [26, 27]. Возможно, этот эффект связан с поражением регенерирующих клеток ЖКТ. Из литературы известно, что период жизни энтероцитов составляет 72 ч [28]. Так как МТХ действует на активно делящиеся клетки, то в результате отмирания устаревшего пула клеток и снижения притока нового пула в кишечнике нарушаются механизмы пристеночного пищеварения.

На момент выведения животных из эксперимента (21-е сут) масса опухоли в нелеченной группе животных (контроль) достигла 8 г, что соответствовало 30 % массы тела животного. Необходимо отметить, что масса опухоли превышала суммарную массу печени, сердца, почек и селезенки в 3,2 раза. На момент терапии (7–12-е сут) в легких мышей обнаруживались мелкозернистые метастазы в пределах 20 образований. На 21-е сут количество метастазов в легких животных контрольной группы уже колебалось в диапазоне 60–80, их общая масса достигала 145 мг, при средней массе интактного легкого 155 мг.

Пролонгированное действие МТХ обеспечивало эффективное торможение роста первичной опухоли и особенно процесса метастазирования (табл. 1). Торможение роста метастазов в легких было зафиксировано только в группах, пролеченных МТХ, индекс ТМ у животных, леченных только МТХ, достигал 90 %, а на фоне ОПВ он снижался до 70 %.

Ограничение питательных веществ обеспечивало эффективное ТРО (в виде стабилизации),

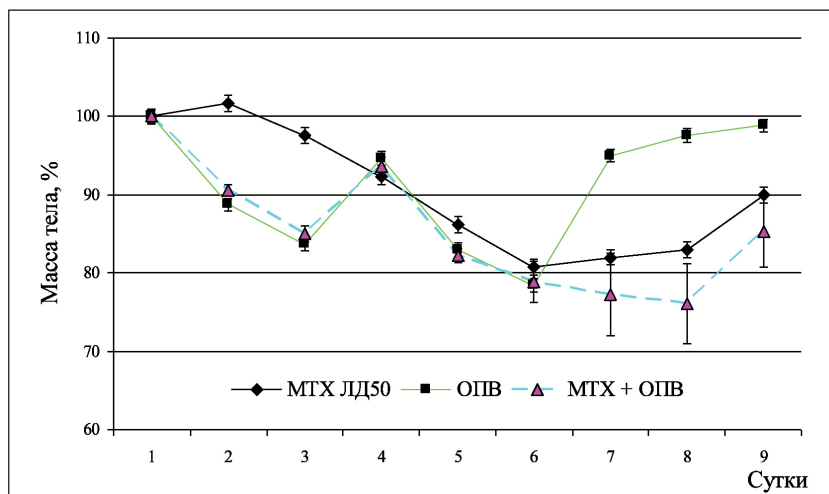


Рис. 1. Изменение массы тела мышей на фоне ограничения питательных веществ и под влиянием МТХ относительно изначальной массы тела

Таблица 1

Влияние вида лечения на торможение роста и метастазирования первичной опухоли (относительные показатели по сравнению с контрольной группой)

Метод лечения	ТРО _в , %	ТРО _м , %	ТМ, %	ИР
ОПВ (n=6)	34 ± 5,1 ^{1,3}	26 ± 2,8 ^{1,3}	-6 ± 1,1 ³	0,72 ^{1,3}
Метотрексат (n=6)	27 ± 4,1 ^{1,2}	36 ± 3,7 ^{1,2}	89 ± 9,8 ^{1,2}	0,81 ^{1,2}
Метотрексат + ОПВ (n=6)	46 ± 5,1 ^{1,2,3}	38 ± 4,5 ^{1,2}	67 ± 8,7 ^{1,2,3}	0,70 ^{1,3}

Примечание: ¹ – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), ² – различия статистически значимы по сравнению с показателями группы ОПВ ($p < 0,05$), ³ – различия статистически значимы по сравнению с показателями группы животных, получавших метотрексат ($p < 0,05$).

но прогрессирование опухолевого роста быстро восстанавливалось после окончания периода ОПВ. Индекс ТМ в этой группе не отличался от контрольной группы, ТРО_м на конец эксперимента снижался до 26 %, когда ТРО_в через сутки после лечения был 36 %.

Торможение опухолевого процесса и метастазирования при лечении МТХ определялось комплексным воздействием. Влияние цитостатика на рост опухоли было обусловлено, на наш взгляд, не столько терапевтическим эффектом препарата, сколько его общетоксическим действием на организм. Состояние животных, пролеченных МТХ, на момент выведения из эксперимента, было критическим, кахексия достигала предельного значения, равного 27 % (рис. 2). Известно, что после снижения массы тела на 30 % животное погибает в течение суток. Наименьшую кахексию имели животные в группах с ОПВ (рис. 2). В этих группах также отмечалось значительно лучшее общее состояние животных по сравнению с контрольной группой и состоянием мышей, пролеченных МТХ. В интактных группах с ОПВ и без ОПВ наблюдался прирост массы тела на 8 и 22 % соответственно (рис. 2).

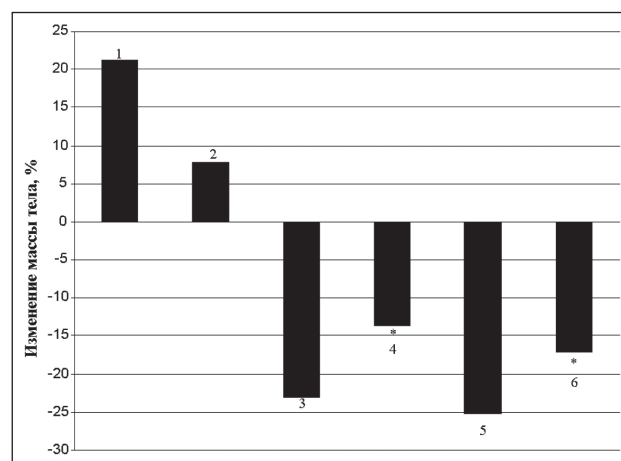


Рис. 2. Изменение массы тела мышей с учетом массы опухоли к 21-м сут. Примечание: 1 – норма, 2 – ОПВ, 3 – контроль, 4 – лечение ОПВ, 5 – лечение МТХ, 6 – комплексное лечение МТХ с ОПВ. * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$)

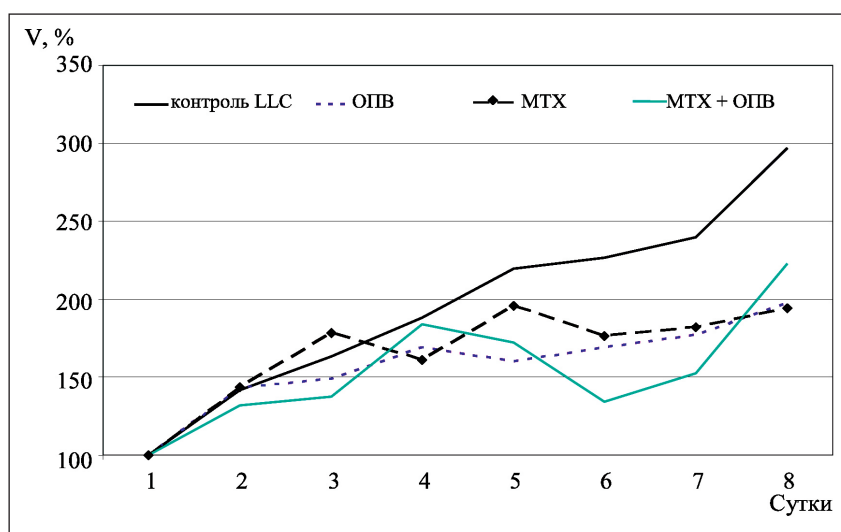


Рис. 3. Изменение объема опухоли в бедре животного. На 1, 2, и 4, 5-е сут животные ограничивались в поступлении питательных веществ. С 6-х сут животных переводили на обычное питание

Индекс ИР, отражающий выраженность противоопухолевого действия препарата, не отличался в группах животных с ОПВ и с МТХ на фоне ОПВ (табл. 1). Характер графика роста опухоли в этих группах все же имел отличия (рис. 3). В группе с ОПВ наблюдалась «стабилизация» роста первичной опухоли и графическая кривая была представлена в виде «плато». При совместном применении ОПВ и МТХ график носил волнообразный характер, а наибольший пик «регрессии» отмечался во второй стадии ОПВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chabner B.A., Roberts Jr.T.G. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan; 5 (1): 65–72. doi:10.1038/nrc1529.
2. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 2: 46–55.
3. Links M., Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1999 Mar; 57 (3): 293–308.
4. De Lorenzo M.S., Baljinnyam E., Vatner D.E., Abarzua P., Vatner S.F., Rabson A.B. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. *Carcinogenesis*. 2011 Sep; 32 (9): 1381–7. doi: 10.1093/carcin/bgr107.
5. Mulrooney T.J., Marsh J., Urits I., Seyfried T.N., Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NF-kappaB in an experimental mouse astrocytoma. *PLoS One*. 2011 Mar 30; 6(3): e18085. doi: 10.1371/journal.pone.0018085.
6. Sheldon W.G., Bucci T.J., Hart R.W., Turturro A. Age-related neoplasia in a lifetime study of ad libitum-fed and food-restricted B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol*. 1995 Jul-Aug; 23 (4): 458–76. doi: 10.1177/019262339502300403.
7. Weindruch R., Walford R.L. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*. 1982 Mar 12; 215 (4538): 1415–8.
8. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W., Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009 Jul 10; 325 (5937): 201–204. doi: 10.1126/science.1173635.
9. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008 Oct; 7(5): 681–7.
10. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1346–53. doi:10.1016/S0140-6736(04)16044-3.
11. Walford R.L., Mock D., Verdery R., MacCallum T. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Jun; 57 (6): B211–24. doi: 10.1093/gerona/57.6.B211.
12. Сеничкин В.В., Копеева Г.С., Замараев А.В., Лаврик И.Н., Животовский Б.Д. Ограничение питательных веществ как подход к комбинированной терапии опухолей. *Молекулярная медицина*. 2016; 50 (3): 416–434.
13. Doyle C., Kushi L.H., Byers T., Courneya K.S., Demark-Wahnefried W., Grant B., McTiernan A., Rock C.L., Thompson C., Gansler T., Andrews K.S.; 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006 Nov-Dec; 56 (6): 323–53.

Заключение

Агрессивный рост карциномы легких Льюиса эффективно сдерживался МТХ, однако терапевтический эффект нивелировался токсическим действием препарата. Применение цитостатика на фоне ОПВ увеличивало противоопухолевое действие на первичную опухоль, приводило к снижению токсических явлений, но снижало антиметастатический эффект. Возможно, что использование различных типов ОПВ может являться перспективным методом улучшения качества химиотерапии злокачественных опухолей.

14. Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., Pistoia V., Wei M., Hwang S., Merlino A., Emionite L., de Cabo R., Longo V.D. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 7; 4 (124): 124ra27. doi: 10.1126/scitranslmed.3003293.
15. Raffaghello L., Lee C., Safdie F.M., Wei M., Madia F., Bianchi G., Longo V.D. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jun 17; 105 (24): 8215–20. doi: 10.1073/pnas.0708100105.
16. Safdie F., Brandhorst S., Wei M., Wang W., Lee C., Hwang S., Conti P.S., Chen T.C., Longo V.D. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44603. doi: 10.1371/journal.pone.0044603.
17. Bishop N.A., Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet*. 2007 Nov; 8 (11): 835–44. doi:10.1038/nrg2188.
18. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010 Apr 16; 328 (5976): 321–6. doi: 10.1126/science.1172539.
19. Laviano A., Rossi F.F. Toxicity in chemotherapy – when less is more. *N Engl J Med* 2012; 366: 2319–2320. doi: 10.1056/NEJMcibr1202395.
20. Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014 Feb 4; 19 (2): 181–92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
21. Коришонов Д.А., Коришанова З.В., Кондакова И.В. Ингибиторы углеводного обмена в терапии злокачественных новообразований. *Молекулярная медицина*. 2016; 14 (1): 3–7.
22. Коришонов Д.А., Петрова З.В., Кондакова И.В. Противоопухолевые мишени в гликолитическом метаболизме злокачественных новообразований. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014; 25 (3–4): 35–42.
23. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука. 1977. 416.
24. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андреева Н.В., Гарин А.М. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., 2012. 640–654.
25. Струков А.Н., Иванова М.А., Никитин А.К., Сорокин Г.М., Коньков С.А. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолевой терапии в эксперименте. *Вопросы онкологии*. 2001; 47 (5): 616–618.
26. Ganti V., Walker E.A., Nagar S. Pharmacokinetic application of a bio-analytical LC-MS method developed for 5-fluorouracil and methotrexate in mouse plasma, brain and urine. *Biomed Chromatogr*. 2013 Aug; 27 (8): 994–1002. doi: 10.1002/bmc.2893.
27. Lobo E.D., Balthasar J.P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice. *J Pharm Sci*. 2003 Aug; 92 (8): 1654–64. doi:10.1002/jps.10431.
28. Potten C.S. Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998 Jun 29; 353 (1370): 821–30. doi: 10.1098/rstb.1998.0246.

Поступила 31.05.17

Принята в печать 26.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ieved@ya.ru. SPIN-код: 9832-5229.

Климов Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7865-1722

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

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

THE USE OF NUTRIENT RESTRICTION IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN LEWIS' LUNG CARCINOMA

D.A. Korshunov, I.A. Klimov, I.V. Kondakova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: ieved@ya.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effect of nutrient restriction in combination with chemotherapy with methotrexate on the development of Lewis lung carcinoma (LLC) in mice. **Material and methods.** LLC cells were inoculated into the thigh of adult C57BL/6j mice. Mice fasted twice, for 2 days each, with a day interval. Methotrexate (MTX) was used alone and in combination with nutrient restriction. The drug was administered intraperitoneally at the maximally tolerated dose. Treatment efficacy was evaluated by the tumor growth inhibition (TGI), the level of inhibition of lung metastases (IM) and the kinetic tumor growth index (GI). **Results.** TGI was 34 %, 27 % and 46 % in mice with nutrient restriction alone, MTX alone and with combination of nutrient restriction and MTX, respectively. IM index was 90% and 70% in mice treated with MTX alone and in combination with nutrient restriction, respectively. There was no difference in IM index between mice subjected to restricted feeding and mice in the control group. GI was 0.7 in mice with nutrient restriction and combination of nutrient restriction and MTX. GI was 0.81 in mice treated with MTX monotherapy. The toxic effect of MTX was manifested by weight loss in mice. Weight loss by 13% and 17% was observed in mice subjected to nutrient restriction alone and in combination with MTX, respectively. **Conclusion.** MTX inhibited cancer cell growth, however, the therapeutic effect of MTX was leveled by toxic effect on mice. Prolonged caloric restriction inhibited primary tumor growth. However, after returning to a normal diet, tumor growth resumed quickly. The use of MTX in combination with caloric restriction increased its anti-tumor effect on the primary tumor, decreased its toxic effect, but reduced its anti-metastatic activity by 20 %.

Key words: nutrient restriction, chemotherapy, methotrexate, differential stress.

REFERENCES

1. Chabner B.A., Roberts Jr.T.G. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jan; 5 (1): 65–72. doi:10.1038/nrc1529.
2. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdintseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 46–55. [in Russian]
3. Links M., Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1999 Mar; 57 (3): 293–308.
4. De Lorenzo M.S., Baljinyam E., Vatner D.E., Abarzua P., Vatner S.F., Rabson A.B. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. *Carcinogenesis*. 2011 Sep; 32 (9): 1381–7. doi: 10.1093/carcin/bgr107.
5. Mulrooney T.J., Marsh J., Urits I., Seyfried T.N., Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NF-kappaB in an experimental mouse astrocytoma. *PLoS One*. 2011 Mar 30; 6(3): e18085. doi: 10.1371/journal.pone.0018085.
6. Sheldon W.G., Bucci T.J., Hart R.W., Turturro A. Age-related neoplasia in a lifetime study of ad libitum-fed and food-restricted B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol*. 1995 Jul-Aug; 23 (4): 458–76. doi: 10.1177/019262339502300403.
7. Weindrich R., Walford R.L. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*. 1982 Mar 12; 215 (4538): 1415–8.
8. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W., Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009 Jul 10; 325 (5937): 201–204. doi: 10.1126/science.1173635.
9. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008 Oct; 7(5): 681–7.
10. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004 Apr 24; 363 (9418): 1346–53. doi:10.1016/S0140-6736(04)16044-3.

11. Walford R.L., Mock D., Verdery R., MacCallum T. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Jun; 57 (6): B211–24. doi: 10.1093/gerona/57.6.B211.
12. Senichkin V.V., Kopeina G.S., Zamaraev A.V., Lavrik I.N., Zhivotovskij B.D. Restriction of nutrients as an approach to combined therapy of tumors. *Mol Medicine*. 2016; 50 (3): 416–434. [in Russian]
13. Doyle C., Kushi L.H., Byers T., Courneya K.S., Demark-Wahnefried W., Grant B., McTiernan A., Rock C.L., Thompson C., Gansler T., Andrews K.S.; 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006 Nov-Dec; 56 (6): 323–53.
14. Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., Pistoia V., Wei M., Hwang S., Merlino A., Emionite L., de Cabo R., Longo V.D. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 7; 4 (124): 124ra27. doi: 10.1126/scitranslmed.3003293.
15. Raffaghello L., Lee C., Safdie F.M., Wei M., Madia F., Bianchi G., Longo V.D. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jun 17; 105 (24): 8215–20. doi: 10.1073/pnas.0708100105.
16. Safdie F., Brandhorst S., Wei M., Wang W., Lee C., Hwang S., Conti P.S., Chen T.C., Longo V.D. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44603. doi: 10.1371/journal.pone.0044603.
17. Bishop N.A., Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet*. 2007 Nov; 8 (11): 835–44. doi:10.1038/nrg2188.
18. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010 Apr 16; 328 (5976): 321–6. doi: 10.1126/science.1172539.
19. Laviano A., Rossi F.F. Toxicity in chemotherapy – when less is more. *N Engl J Med* 2012; 366: 2319–2320. doi: 10.1056/NEJMcibr1202395.
20. Longo V.D., Mattson M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014 Feb 4; 19 (2): 181–92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
21. Korshunov D.A., Korshunova Z.V., Kondakova I.V. Inhibitors of carbohydrate metabolism in the therapy of malignant neoplasms. *Mol Medicine*. 2016; 14 (1): 3–7. [in Russian]
22. Korshunov D.A., Petrova Z.V., Kondakova I.V. Antitumor targets in glycolytic metabolism of malignant neoplasms. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2014; 25 (3–4): 35–42. [in Russian]
23. Emanuel N.M. Kinetics of experimental tumor processes. Moscow, 1977. 416. [in Russian]
24. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., Andronova N.V., Garin A.M. Methodical instructions for the study of the antitumor activity of pharmacological substances. A guide to preclinical drug research. Part one. Moscow, 2012. 640–654. [in Russian]
25. Strukov A.N., Ivanova M.A., Nikitin A.K., Sorokin G.M., Kon'kov S.A. Tumor growth index as an integral criterion of the effectiveness of antitumor therapy in the experiment. *Problems of Oncology*. 2001; 47 (5): 616–618. [in Russian]
26. Ganti V., Walker E.A., Nagar S. Pharmacokinetic application of a bio-analytical LC-MS method developed for 5-fluorouracil and methotrexate in mouse plasma, brain and urine. *Biomed Chromatogr*. 2013 Aug; 27 (8): 994–1002. doi: 10.1002/bmc.2893.
27. Lobo E.D., Balthasar J.P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of methotrexate-induced toxicity in mice. *J Pharm Sci*. 2003 Aug; 92 (8): 1654–64. doi:10.1002/jps.10431.
28. Potten C.S. Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998 Jun 29; 353 (1370): 821–30. doi: 10.1098/rstb.1998.0246.

Received 31.05.17
Accepted 26.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Dmitriy A. Korshunov, PhD, Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ieved@ya.ru. SPIN-code: 9832-5229.

Igor A. Klimov, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). SPIN-code: 7865-1722.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-45-49

УДК: 617.553-006.3.04-089-009.614+616.61-089.843

Для цитирования: Мориков Д.Д., Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А., Пономаренко А.П. Некоторые аспекты анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии при аутотрансплантации почки в хирургии ретроперитонеальных сарком. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 45–49. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-45-49.

For citation: Morikov D.D., Rasulov R.I., Dvornichenko V.V., Muratov A.A., Ponomarenko A.P. Some aspects of anesthetic management and postoperative intensive therapy in patients subjected to kidney autotransplantation during surgery for retroperitoneal sarcoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 45–49. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-45-49.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ХИРУРГИИ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ САРКОМ

Д.Д. Мориков^{1,2}, Р.И. Расулов^{1,2}, В.В. Дворниченко^{1,2}, А.А. Муратов^{1,2}, А.П. Пономаренко²

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, Россия¹

664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. E-mail: mdd71@mail.ru¹

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия²

664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. E-mail: gava2010@yandex.ru²

Аннотация

Представлен ретроспективный анализ анестезиологического пособия и послеоперационного периода пяти пациентов, которым была произведена аутотрансплантация почки как компонент операции по удалению забрюшинной саркомы. Всем пациентам проведено анестезиологическое пособие согласно современным представлениям о мультимодальной анестезии на основе низкотовочного наркоза севофлюраном, грудной эпидуральной аналгезии нарпином и внутривенным введением фентанила. Проанализированы следующие показатели: дозы анестетиков, гемодинамические показатели, объем интраоперационной инфузионной терапии, объем диуреза во время операции и в послеоперационном периоде, длительность послеоперационного введения антикоагулянтов, применение антибактериальных препаратов, дни нахождения пациентов в палате интенсивной терапии и количество койко-дней, проведенных в стационаре. Продемонстрировано, что сочетание низкотовочного наркоза севофлюраном, грудной эпидуральной аналгезии нарпином и внутривенного введения фентанила является приоритетным методом при анестезиологическом обеспечении таких операций. Количество койко-дней, проведенных в реанимации и стационаре, снижается при совершенствовании как хирургической техники, так интра- и послеоперационного терапевтического сопровождения пациентов.

Ключевые слова: мультимодальная анестезия, реимплантация почки, ретроперитонеальная саркома.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и анестезиологических методик позволили расширить возможности оперативного лечения злокачественных опухолей. Прогресс в анестезиолого-реанимационной службе позволил проводить адекватную защиту при сложных, продолжительных хирургических вмешательствах и в последующем обеспечивать гладкое течение послеоперационного периода. Следствием этого является то, что некоторые операции, проводимые несколько лет назад как

эксперимент, в современной хирургии становятся рутинными вмешательствами. Довольно ярко это демонстрирует хирургическое лечение ретроперитонеальных сарком, при которых необходимо выполнение травматичных мультивисцеральных резекций. В последнее время при таких операциях стали применяться органосохраняющие приемы. Первая аутотрансплантация почки (АТП) была выполнена J.D. Hardy в 1963 г. и, получив активное развитие в 60–70-х гг. XX века, в последующем была забыта [1]. Появление интереса к АТП в

последние десятилетия объясняется прогрессом в анестезиолого-реанимационной службе и совершенствованием трансплантационных технологий [1, 2]. Следует отметить, что хирургический аспект АТП периодически обсуждается в литературе, но анестезиолого-реанимационное обеспечение подобных операций представлено крайне скудно.

Цель исследования – анализ анестезиологического пособия и послеоперационной интенсивной терапии у пациентов, перенесших аутотрансплантацию почки при хирургическом лечении ретроперитонеальных сарком.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 5 пациентов, оперированных в ГБУЗ «ООД» г. Иркутска в период с 2011 по 2016 г. по поводу ретроперитонеальных сарком. Средний возраст больных – 51 (50–60) год. Всем пациентам была произведена реимплантация почки как компонент операции по удалению забрюшинной саркомы. Больные оперированы через внебрюшинный доступ по Пирогову (Gibson) и тотальную срединную лапаротомию под общим комбинированным наркозом [3, 4]. Средняя продолжительность оперативного пособия составила 470 (455–535) мин. Проанализированы длительность анестезиологического пособия, дозы анестетиков, гемодинамические показатели, объем интраоперационной инфузионной терапии, объем диуреза, длительность послеоперационного введения антикоагулянтов, применение антибактериальных препаратов, сроки пребывания пациентов в палате интенсивной терапии, количество койко-дней, проведенных в стационаре.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. Учитывая ограниченную статистическую выборку, нормальное распределение в исследовании отсутствовало, поэтому данные представлены в виде медианы и 25–75 % границы интерквартильного отрезка.

Результаты и обсуждение

До операции, в связи с объемом опухоли и имеющимися грубыми водно-электролитными нарушениями, 3 из 5 пациентов в течение суток проводилась предоперационная подготовка в условиях палаты реанимации, что потребовало установки центрального венозного катетера (ЦВК), эпидурального катетера и инфузионной коррекции.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия с учетом установки ЦВК и эпидурального катетера составила 540 (510–595) мин. Пособие проводилось согласно современным представлениям о мультимодальной анестезии на

основе низкотоочного наркоза севофлюраном, грудной эпидуральной анальгезии нарпином и внутривенного введения фентанила [5]. Основным компонентом проведения эндотрахеального наркоза являлся севофлюран, который ингалировался до достижения МАК 0,7–0,9 %. Средняя доза фентанила составила 5 (4–6) мкг/кг/час. С целью дополнительного компонента анестезии применялся атарактик сибазон в общей дозе 10 мг. Эпидуральное введение ропивакаина (2 мг/мл) со скоростью 8–10 мл/час проводилось в установленный заранее катетер на уровне ThVIII–ThX. Для фармакозащиты реимплантируемой почки от ишемии вводился рибоксин по следующей схеме: за 10–15 мин до пережатия артерии почки в разовой дозе – 1,2 г (60 мл 2 % раствора) и 0,8 г – после восстановления кровообращения (40 мл 2 % раствора). Средний объем инфузионно-трансфузионной интраоперационной терапии составил 3710 (3549–4180) мл, что соответствовало 7,4 (5,7–8,1) мл/кг/час. Особенностью интраоперационного периода явилась нестабильность гемодинамических показателей в момент возобновления кровотока по сосудам почки, обусловленная синдромом реперфузии (рис. 1). Снижение гемодинамических показателей потребовало введения норадrenalина в дозе 0,5 (0,38–0,61) мкг/кг/час. В среднем объем интраоперационной кровопотери составил 600 (500–700) мл; интраоперационный диурез – 1450 (1300–1900) мл.

Системный воспалительный ответ контролировался по динамике С-реактивного белка, прокальцитонинового теста, уровня лейкоцитов и изменений в лейкоцитарной формуле. При необходимости антибактериальная терапия назна-

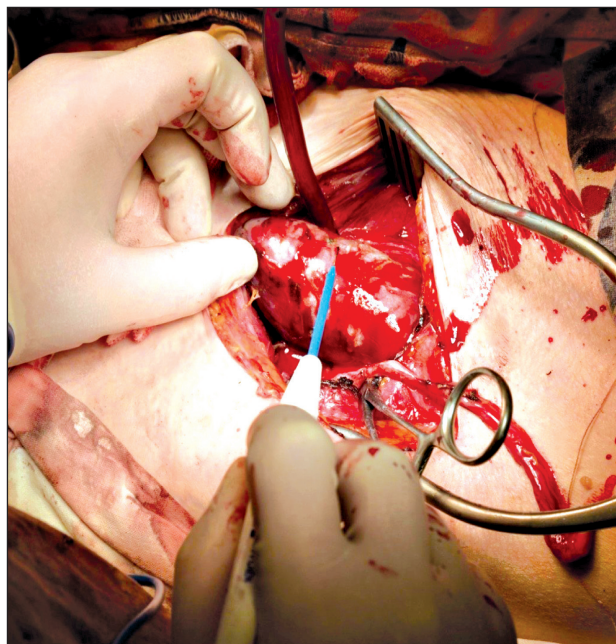


Рис. 1. Восстановление кровотока в реимплантированной, декапсулированной почке

чалась с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры.

Обезболивание в послеоперационном периоде заключалось во введении раствора ропивакаина 2 % в эпидуральное пространство со скоростью 12–14 мл/час. Данная концентрация и скорость введения анестетика создавали адекватное обезболивание, что контролировалось с помощью гемодинамических показателей, уровня глюкозы и кортизола в крови. Болевые ощущения у пациентов оценивались по 10-балльной вербальной описательной шкале, принятой в отделении (Verbal Descriptor Scale; Gaston-Johansson F. et al., 1990). В среднем уровень боли больным оценивали на 0,74 (0–3) балла. При этом лабораторными методами показатели определялись в пределах референтных значений.

С целью профилактики тромбоза сосудистых анастомозов в послеоперационном периоде в течение 86,1 (82,5–137,3) ч пациентам проводилась внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе 500–1000 ед/ч. У 2 пациентов послеоперационный период осложнился кровотечением, что потребовало релапаротомии и гемостаза. Тот факт, что кровотечение произошло в отсроченный период, свидетельствует об осложнениях гепаринотерапии.

Кроме того, оперированным больным проводилась послеоперационная инфузионно-трансфузионная терапия, включающая кристаллоиды, препараты желатина (гелофузин), белковые препараты (альбумин), свежзамороженную плазму по показаниям. Объем инфузионной терапии варьировался от 35 до 65 мл/кг/сут. Адекватность инфузионно-трансфузионной терапии контролировалась по лабораторным показателям (КЩС, электролиты, уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина), уровню центрального венозного давления, гемодинамическим показателям. Средний суточный объем диуреза составил 3228 (2516–3594) мл, что соответствовало 1,85 (1,81–2,6) мл/кг/час. Учитывая, что уровень креатинина, калия и объема диуреза соответствовал референтным значениям, показаний к проведению почечно-заместительной терапии не возникало.

Для контроля сосудистых анастомозов реимплантированной почки пациентам ежедневно проводилась УЗИ-доплерография с оценкой проходимости анастомозов, спектральных и скоростных показателей кровотока вены и артерии. Рентгенологическая диагностика выделительной функции с применением контраста (рис. 2) осуществлялась только в отсроченном периоде из-за высокой вероятности развития рентгенконтрастного почечного повреждения.

В среднем продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии равнялась 7 (6–11) койко-дням. По мере накопления опыта подобных

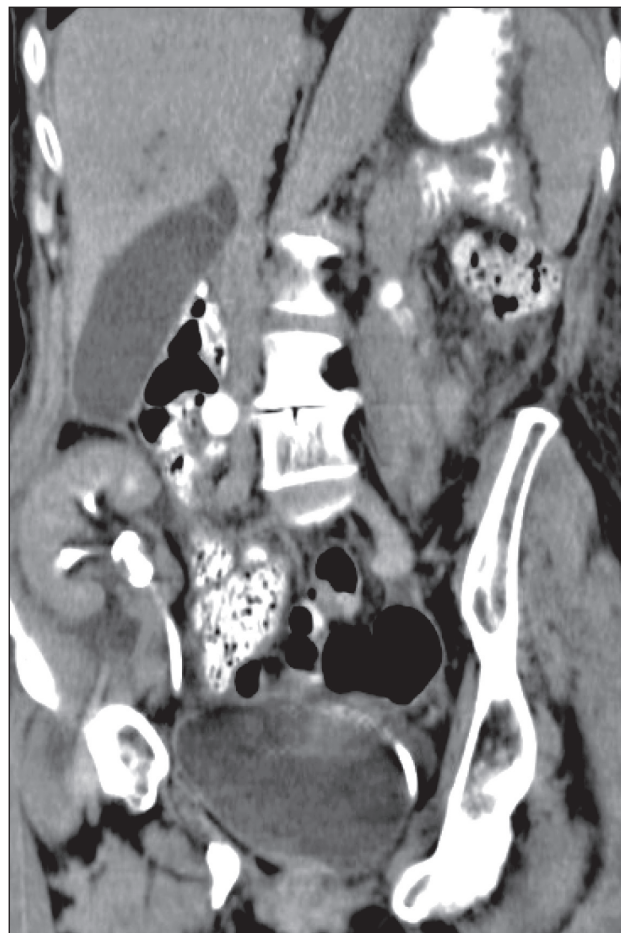


Рис. 2. КТ. Выделительная функция реимплантированной почки

операций снижение этого показателя с 13 койко-дней у первой пациентки до 6 койко-дней – у пятой. Аналогичная закономерность наблюдается при анализе количества койко-дней, проведенных пациентами в стационаре. При среднем стационарном койко-дне 32 (23–37) первая пациентка была выписана на 46-е сут после операции, тогда как у пятой оперированной больной продолжительность госпитализации составила 22 койко-дня.

Заключение

Применение мультимодальной анестезии на основе низкпоточного наркоза севофлюраном, грудной эпидуральной аналгезии наропином и внутривенного введения фентанила в совокупности с взвешенным ведением послеоперационного периода при аутотрансплантации почки позволяет минимизировать риск осложнений, связанных с объемом вмешательства, сочетающегося с интраоперационной ишемией почки. Продолжительность госпитального периода и сроки пребывания в палате интенсивной терапии находятся в прямой зависимости от совершенствования хирургической техники и методики интра- и послеоперационного терапевтического сопровождения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А. Экстракорпоральные операции на почке в хирургии и онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 92–98. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-92-98.
2. Brekke I.B., Flatmark A. Extracorporeal Renal Surgery and Autotransplantation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1997; 149. doi: 10.1007/978-3-642-60773-8.
3. Расулов Р.И., Муратов А.А., Дворниченко В.В., Морилов Д.Д., Теркина Т.П. Реимплантация почки при расширенно-комбинированном

удалении забрюшинной липосаркомы (клиническое наблюдение). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2 (113): 130–135.

4. Расулов Р.И., Муратов А.А., Дворниченко В.В., Морилов Д.Д., Батороев Ю.К., Сонгалов Г.И. Аутоотрансплантация почки в хирургии ретроперитонеальных сарком. Трансплантология. 2017; 9 (2): 118–124.
5. Горобец Е.С., Груздев В.Е., Зотова А.В., Типисев Д.А., Нин А.Р. Мультимодальная комбинированная анестезия при травматических операциях. Общая реаниматология. 2009; 5 (3): 45–50.

Поступила 06.09.17

Принята в печать 22.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морилов Дмитрий Дмитриевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 4, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: mdd71@mail.ru. SPIN-код: 1856-1753.

Расулов Родион Исмаилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ; заместитель главного врача по хирургии, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: gava2010@yandex.ru. SPIN-код: 3520-6049.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ; главный врач, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

Муратов Андрей Анатольевич, аспирант кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (г. Иркутск, Россия). E-mail: murat.irk@mail.ru. SPIN-код: 1024-2409.

Пономаренко Анна Петровна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 4, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: dopha@bk.ru.

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

SOME ASPECTS OF ANESTHETIC MANAGEMENT AND POSTOPERATIVE INTENSIVE THERAPY IN PATIENTS SUBJECTED TO KIDNEY AUTOTRANSPLANTATION DURING SURGERY FOR RETROPERITONEAL SARCOMA

D.D. Morikov^{1,2}, R.I. Rasulov^{1,2}, V.V. Dvornichenko^{1,2}, A.A. Muratov^{1,2}, A.P. Ponomarenko²

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia¹

100, Yubileinyi district, 664049-Irkutsk, Russia. E-mail: mdd71@mail.ru¹

Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia²

32, Frunze Str., 664035-Irkutsk, Russia. E-mail: gava2010@yandex.ru²

Abstract

The article presents a retrospective analysis of anesthesia and postoperative period of five patients to whom was used autotransplantation of the kidney as a component of an operation of removing of the retroperitoneal sarcoma. To all patients were used anesthesia according to modern concepts of multimodal anesthesia based on low-flow anesthesia with Sevoflurane, thoracic epidural analgesia with Narupin and intravenous administration of Fentanyl. The following indicators were analyzed: doses of anesthetics, hemodynamic parameters, the volume of intraoperative infusion therapy, the volume of diuresis during the operation and in the postoperative period, the duration of postoperative administration of anticoagulants, the use of antibacterial drugs, the days of patients in the intensive care unit and the number of bed days spent in Hospital. It has been shown once again that the combination of low flow anesthesia with Sevoflurane, thoracic epidural analgesia with Narupin and intravenous administration of Fentanyl is a priority in the anesthetic support of such operations. Number of bed-days spent in intensive care and inpatient. Decreases with the improvement of both surgical techniques, both intra- and postoperative management of patients.

Key words: multimodal anesthesia, reimplantation of kidney, retroperitoneal sarcoma

REFERENCES

1. *Rasulov R. I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V.* Extracorporeal renal surgery (literature review). *Siberian journal of oncology*. 2017; 16 (3): 92–98. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-92-98. [in Russian]
2. *Brekke I.B., Flatmark A.* Extracorporeal Renal Surgery and Autotransplantation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1997; 149. doi: 10.1007/978-3-642-60773-8.
3. *Rasulov R. I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V., Morikov D.D., Teterina T.P.* Reimplantation of the kidney with advanced-combined removal of retroperitoneal liposarcoma (clinical observation). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (113). 130–135. [in Russian]
4. *Rasulov R.I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V., Morikov D.D., Batoroev U.K., Songolov G.I.* Autotransplantation of the kidney in surgery of retroperitoneal sarcomas. *Transplantology*. 2017; 9 (2): 118–124. [in Russian]
5. *Gorobec E.S., Gruzdev V.E., Zotova A.V., Tipisev D.A., Nin A.R.* Multimodal Combined Anesthesia during Traumatic Operations. *General Reanimatology*. 2009; 3: 45–50. [in Russian]

Received 06.09.17

Accepted 22.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Dmitriy D. Morikov, MD, PhD, Assistant, Department of Anaesthesiology and Reanimatology; Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care № 4, Irkutsk Regional Oncological Hospital (Irkutsk, Russia). SPIN-code: 1856-1753.

Rodion I. Rasulov, MD, DSc, Professor of Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of Surgery Department, Irkutsk Regional Oncological Hospital (Irkutsk, Russia). SPIN-code: 3520-6049.

Viktoriya V. Dvornichenko, MD, DSc, Professor, Head of Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Chief Physician of Irkutsk Regional Oncological Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-code: 9628-8656.

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

Anna P. Ponomarenko, MD, Physician, Anesthesiologist, Anesthesiology and Resuscitation Department № 4, Irkutsk Regional Oncological Hospital (Irkutsk, Russia). E-mail: dopha@bk.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Сидоров С.В., Чернусь Н.Ю. Правовые аспекты и нестандартные методы лечения онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 50–54. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-50-54.
For citation: Sidorov S.V., Chernus N.Yu. Legal aspects and unconventional methods of cancer treatment. 2018; 17 (1): 50–54. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-50-54.

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ И НЕСТАНДАРТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.В. Сидоров^{1,2}, Н.Ю. Чернусь^{1,3}

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия¹
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹
ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Россия²
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6. E-mail: svsidorov@yandex.ru²
ФГБУН «Институт философии и права» Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Новосибирск, Россия³
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 8. E-mail: preiudicia@yandex.ru³

Аннотация

Актуальность. Современное законодательство об оказании медицинской помощи закрепляет право пациента на охрану здоровья и медицинскую помощь (ст. 41 Конституции РФ). Отсюда следует, что пациент имеет возможность получить консультацию по поводу применения различных способов своего лечения не только у своего лечащего врача, но и у других врачей, воспользоваться доступной справочной информацией, а также рассмотреть варианты применения методов нетрадиционной медицины. Пациент также имеет право отказаться от медицинского вмешательства, если считает неприемлемым для своего лечения вариант оказания медицинской помощи, предлагаемый лечащим врачом. Врач не имеет права приступить к лечению пациента без согласия последнего. Необходимо определить актуальную юридическую модель взаимоотношений лечащего врача и пациента, которые могут иметь различные варианты дальнейшего лечения. **Цель исследования** – проанализировать законодательство об охране здоровья граждан, которое позволяет лечащему врачу отказаться от дальнейшего лечения пациента, поставив в известность главного врача с обоснованием причины отказа. **Результаты.** Обосновывается возможность онкологического учреждения здравоохранения отказаться от лечения пациента, требующего использовать для своего лечения нестандартные методы оказания медицинской помощи. При этом оформляется обоюдный отказ от медицинского вмешательства: отказ пациента, не согласного с предложенным вариантом лечения, и отказ медицинского учреждения от выполнения требований пациента о применении предлагаемых им методов лечения.

Ключевые слова: законодательство об охране здоровья, лечение онкологических заболеваний, отказ лечащего врача от лечения пациента, лечение онкологических заболеваний, отказ от оказания медицинской помощи, отказ пациента от медицинского вмешательства.

Статья 70 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1] (далее – Закон об охране здоровья граждан) содержит важную гарантию защиты прав лечащего врача, у которого есть право отказаться от наблюдения за пациентом и его лечения, если отказ непосредственно не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих. Необходимость в таком отказе у врача может возникнуть в процессе общения с пациентом, оказания ему медицинской помощи, обсуждения метода лечения. Любое медицинское вмешательство требует получения от пациента информированного добровольного согласия на такое вмешательство. Поэтому при оформлении информированного до-

бровольного согласия на оказание медицинской помощи врач и пациент обсуждают возможные применимые варианты лечения. Безусловно, свое мнение пациент формирует в процессе общения с лечащим врачом, что само по себе является не только правовой, но и этической проблемой.

При этом врач обязан строить отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности, предоставлять объективную информацию о состоянии здоровья пациента, в доступной форме разъяснять план медицинских действий, включая преимущества и недостатки существующих методов обследования и лечения, не скрывая возможных осложнений и неблагоприятного исхода (ст. 30 Кодекса профессиональной

этики врача Российской Федерации [2]). Кроме общения с лечащим врачом, пациент имеет возможность получить консультацию по поводу применения различных способов своего лечения у других врачей, воспользоваться доступной справочной информацией, наконец, рассмотреть варианты применения методов нетрадиционной медицины. В любом случае врач не имеет права приступить к лечению пациента без согласия последнего. В условиях современного уровня развития медицины, когда существует большое количество методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, пациент свободно выбирает конкретный метод своего лечения, включая альтернативный. Такое право пациента является важнейшим условием реализации принципов самоопределения и личной автономии. Действительно, дееспособный, совершеннолетний пациент вправе самостоятельно принять решение о согласии или об отказе от проведения операции, лечения, переливания крови, осуществления любого вида медицинского вмешательства. Указанные обстоятельства способны породить ситуацию, когда пациент принимает решение о применении конкретного метода своего лечения, руководствуясь исключительно своими взглядами и ценностями, и выбирает такой метод, который противоречит стандартам оказания медицинской помощи при соответствующем заболевании, является иррациональным, неразумным и малоэффективным. Даже в приведенном случае функцией врача является информирование пациента обо всех известных современных методах и технологиях его лечения с доказанной клинической эффективностью, исходя из личного опыта. Врачу также необходимо приложить все усилия к тому, чтобы убедить пациента выбрать наиболее эффективный метод лечения.

Интересен в этом смысле зарубежный опыт разрешения подобных ситуаций, который рассматривается в работе Е.С. Салыгиной [3]. Опираясь, главным образом, на исследования американских специалистов, автор систематизирует ситуации, в которых врач вправе отказать в лечении пациенту. К таким ситуациям относятся:

- завышенные ожидания пациента, не соответствующие сложившейся ситуации (например, пациент хочет получить услуги быстрее, без дополнительных посещений медицинского учреждения, в удобное для пациента время и недорого);
- пациент не желает следовать рекомендациям лечащего врача;
- пациент неплатежеспособен (при этом суды, как правило, обеспечивают защиту прав пациента, лечение которого является необходимым);
- пациент не является на прием в назначенное время;
- помощь, которую требует оказать пациент, противоречит нравственным или религиозным принципам врача (в этом случае как раз происходит

замена лечащего врача на основании ст. 70 Закона об охране здоровья граждан);

- пациент требует оказать ему помощь в сфере, которая не входит в профессиональную компетенцию врача, либо требует ее оказания за пределами рабочего времени или вне места работы;

- отказ врача также является правомерным, если пациент имеет психические отклонения, в силу которых он не в полной мере способен принимать самостоятельные, осознанные решения и не способен идти на контакт с лечащим врачом [3].

В соответствии с российским законодательством, а именно, согласно п. 3 ст. 1064 Гражданского кодекса РФ при причинении вреда в его возмещении может быть отказано, если вред причинен по просьбе или с согласия потерпевшего, а действия причинителя вреда не нарушают нравственные принципы общества. В ситуации, когда пациент требует применения в отношении себя нестандартного метода лечения, лечащий врач принимает решение о применении предложенного пациентом метода либо об отказе от лечения пациента. При этом риск наступления неблагоприятных последствий пациент берет на себя.

В качестве примера возможного выбора способа оказания медицинской помощи можно привести ситуацию, которая возникает при лечении рака молочной железы. Известными, применяемыми в медицине методами лечения рака молочной железы являются хирургическое удаление опухоли, гормонотерапия, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, комбинированное лечение. Основным и наиболее эффективным методом является хирургическое удаление опухоли, при котором проводится полное или частичное удаление молочной железы. При осуществлении хирургического вмешательства также возможны варианты лечения. Так, лампэктомию применяют для удаления пораженного небольшой опухолью (не более 4 см) участка молочной железы, секторальная резекция проводится в том случае, когда уплотнение небольшое (размер опухоли обычно 1–2 см) и не распространяется за пределы молочной железы, центральная резекция применяется при множественных внутрипротоковых папилломах, резекция соска проводится для диагностики рака соска и ареолы вокруг него. Также возможно проведение онкопластической резекции – операции частичного удаления пораженной ткани и ближайших к ней здоровых участков с одновременной пластической операцией по восстановлению формы груди; мастэктомии, при которой удаляется молочная железа полностью, но лимфатические узлы не затрагиваются, а также радикальной мастэктомии с одновременным удалением молочной железы при полном или частичном удалении соседних мышц и жировой ткани. Хирургическое удаление, как правило, дополняется последующим радиолучевым и химиотерапевтическим лечением рака молочной

железы [4]. Несмотря на доказанную эффективность применения хирургического лечения рака молочной железы, не каждая пациентка согласна на ее удаление. При этом она может настаивать на проведении в качестве альтернативных методов лечения химио- или гормонотерапии. Если лечащий врач считает нецелесообразным проведение химио- или гормонотерапии без предварительного хирургического вмешательства, он имеет право отказаться от лечения пациентки предлагаемыми ею способами. Свой отказ лечащий врач обязан согласовать с руководителем медицинского учреждения, чтобы последний, в случае необходимости, обеспечил замену лечащего врача.

Подобное описанной ситуации происходит в онкогинекологии, когда у пациентки при обследовании обнаруживается рак эндометрия, при лечении которого применяется гистерэктомия в различном сочетании с гормонотерапией и облучением [5]. Тем не менее пациентка, желающая сохранить репродуктивную функцию, отказывается от проведения хирургического лечения, требуя применения для своего лечения химиотерапии или гормонотерапии в качестве самостоятельных методов лечения. Такие пациенты уверены в успешном лечении онкологических заболеваний посредством применения органосохраняющих методов лечения, которые тем не менее не всегда являются эффективными. В частности, исследователями отмечается, что самостоятельная гормонотерапия минимального рака эндометрия может применяться в онкологических центрах у тщательно отобранных пациенток при условии обеспечения многолетнего клиноморфологического контроля [5]. Также, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака эндометрия [6], у пациенток репродуктивного возраста при раке эндометрия IA стадии G1 или G2 (в случае отсутствия признаков инвазии в миометрий) возможно проведение самостоятельной гормонотерапии прогестинами с целью сохранения фертильности.

Тем не менее при выборе того или иного варианта лечения лечащий врач принимает решение о применении конкретного метода лечения с учетом специфики самого заболевания, индивидуальных особенностей пациентки, ее желания. Рассмотрим правовые основания и последствия отказа лечащего врача от выполнения требований пациента о применении для лечения таких методов, которые лечащему врачу кажутся нецелесообразными, неэффективными, бесперспективными для использования в отношении конкретного пациента.

С одной стороны, ст. 70 Закона об охране здоровья граждан позволяет лечащему врачу отказаться от лечения пациента, обосновав свой отказ соответствующими аргументами. Кроме того, отказ лечащего врача может выражать волю медицинского сообщества всего медицинского учреждения, когда замену лечащему врачу невозможно обеспечить.

И в таком случае отказывается от предоставления медицинской помощи не лечащий врач, а сам пациент, отказывающийся следовать рекомендациям врача. Когда лечащий врач, а затем консилиум врачей принимают решение о недопустимости применения тех методов лечения, использования которых требует пациент, исходя из их предполагаемой неэффективности, а также несоответствия клиническим рекомендациям или стандартам оказания медицинской помощи, то пациент, настаивая на своем методе лечения, таким образом, отказывается от медицинской помощи.

Иногда подобный отказ пациента от выполнения предписания врача сопровождается конфликтом, последствиями которого может быть иск пациента о компенсации морального вреда вследствие оставления его в опасном состоянии (опасности) лицом, которое должно было по своему должностному положению оказать медицинскую помощь, либо вследствие отказа врача от оказания медицинской помощи.

В качестве примера приведем гражданское дело, рассмотренное Владимирским областным судом в 2014 г. Пациентка была направлена на госпитализацию. При оформлении медицинских документов было выявлено отсутствие у нее необходимого для этой цели анализа крови, что послужило основанием для отложения госпитализации до получения результатов исследования крови, забор которой был произведен бесплатно в этот же день. Затем пациентка была госпитализирована в стационар. Поскольку между пациенткой и лечащим врачом отношения не складывались, последняя обратилась к главному врачу с просьбой о замене лечащего врача. В результате этого лечащим врачом был назначен другой доктор, у которого пациентка прошла курс лечения, которым осталась удовлетворена, написав благодарственный отзыв в книге жалоб. Между тем пациентка обратилась в суд с иском к учреждению здравоохранения о взыскании компенсации морального вреда. В обоснование иска истец указала, что своим отказом в ее госпитализации по мотиву отсутствия анализа крови врач обвинила ее в связи с больным человеком, чем оскорбила ее. Утверждала, что при госпитализации в больницу лечащий врач отказалась ее лечить и все медицинские назначения ей делал другой врач. Истица полагала, что действиями лечащего врача ей причинен моральный вред, в связи с чем она до настоящего времени испытывает сильные нравственные страдания. Тем не менее сами по себе претензии истца на ненадлежащее качество госпитализации и лечение, без наступления в результате этого каких-либо негативных последствий, не могут явиться основанием для возмещения морального вреда, так как физические и нравственные страдания могут повлечь именно последствия лечения. Факт наступления каких-либо вредных последствий в результате

проведенных врачами медицинского учреждения госпитализации и лечения не установлен, в связи с чем жалобы о нравственных страданиях истца, причиненных от госпитализации и лечения, во внимание не принимаются [7]. Несмотря на отказ в удовлетворении исковых требований данным решением суда, наличие подобных исков отвлекает персонал медицинского учреждения от исполнения своих основных обязанностей по оказанию медицинской помощи, а также ухудшает деловую репутацию учреждения.

Таким образом, отношения, складывающиеся между врачом и пациентом, являются по своей природе гражданско-правовыми, основанными на договоре, вследствие чего возникают взаимные обязанности для участников. Врач обязан оказать медицинскую помощь пациенту, и произвольный отказ в ее оказании является недопустимым. Пациент обязан выполнять предписания лечащего врача, и отказ от медицинского вмешательства точно так же, как и согласие на оказание медицинской помощи, должен быть, во-первых, информированным и, во-вторых, добровольным. Кроме того, требуется письменное оформление отказа от осуществления медицинского вмешательства.

Даже в случае наличия письменного отказа от предоставления медицинской помощи врач может быть привлечен к ответственности. Наступление неблагоприятных последствий в виде смерти или

вреда здоровью зависит не от того, был оформлен отказ письменно или нет, а от самого факта отказа, который влечет непредоставление медицинской помощи. Если будет установлено, что отказ от медицинского вмешательства был неинформированным и при этом он причинно связан с наступившими последствиями в виде вреда здоровью пациента или его смерти, то действия врача необходимо квалифицировать как неоказание помощи больному, а также причинение вреда жизни или здоровью пациента. Конечно, врач может умышленно вводить пациента в заблуждение о том, что отказ от медицинского вмешательства не повлечет наступление вреда для его жизни и здоровья, но также следует признавать отказ пациента от лечения неинформированным и в случае, когда пациент вводится в заблуждение относительно важных для него обстоятельств (помимо возможных последствий отказа) при принятии решения о даче согласия на медицинское вмешательство, когда путем обмана добиваются отказа от лечения.

Иными словами, отказ пациента от медицинской помощи является обстоятельством, исключающим ответственность врача при условии, если он информированный, добровольный и не обусловлен ненадлежащим оказанием медицинской помощи. Для его оформления в медицинской карте пациента даются рекомендации о предложенном ему лечении, затем – отказ пациента от его прохождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Официальный интернет-портал правовой информации* [Интернет]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 22.11.2011).
2. *Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации* (принят Первым национальным съездом врачей Российской Федерации 05.10.2012). КонсультантПлюс [Интернет]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174773/ (дата обращения: 22.11.2011).
3. *Салыгина Е.С.* Отказ пациенту в лечении и односторонний отказ исполнителя от выполнения договора на оказание медицинских услуг: опыт России и США. Медицинское право. 2013; 2: 46–49.

4. *Семглазов В.Ф.* Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). Практическая онкология. 2002; 3 (1): 21–28.
5. *Максимов С.Я.* Минимальный рак эндометрия. Практическая онкология. 2004; 5 (1): 60–67.
6. *Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Хохлова С.В., Чулкова О.В.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака эндометрия. М., 2013. 16.
7. Определение Владимирского областного суда от 10.09.2014 по делу N 33-3179/2014. КонсультантПлюс [Интернет]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SOCN;n=469170#0> (дата обращения: 22.11.2011).

Поступила 27.09.17

Принята в печать 26.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоров Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней, Институт медицины и психологии Новосибирского государственного университета; заведующий онкологическим отделением; ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: svsidorov@yandex.ru. SPIN-код: 6969-5127. AuthorID: 820917. Author ID: 35873795500.

Чернущ Надежда Юльевна, кандидат юридических наук, старший научный сотрудник отдела социологических и правовых исследований, Институт философии и права СО РАН; доцент кафедры гражданского права, Институт философии и права, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: preiudicia@yandex.ru. SPIN-код: 8383-9778. AuthorID: 396622.

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

LEGAL ASPECTS AND UNCONVENTIONAL METHODS OF CANCER TREATMENT

S.V. Sidorov^{1,2}, N.Yu. Chernus^{1,3}

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia¹

2, Pirogova Str., 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹

Municipal Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia²

6, Zaleskogo Str., 630047-Novosibirsk, Russia. E-mail: svsidorov@yandex.ru²

Institute of Philosophy and Law, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia³

8, Nicolaeva Str., 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru³

Abstract

Background: The current legislation on the provision of medical assistance fixes the patient's right to health care and medical assistance (Article 41 of the Constitution of the Russian Federation). Hence it follows that the patient has the opportunity to receive advice on the use of different treatment methods not only from his/her attending physician, but also from other doctors, to use available reference information, and to consider options for using methods of alternative medicine. Patients have the right to refuse treatment if they consider that the treatment options offered by the attending physician are inappropriate for them. Physicians have no right to treat patients without a patient's informed consent. It is necessary to determine the actual legal model of the relationship between the attending physician and the patient, who may have different options for further treatment. **The purpose of the study** was to analyze the legislation on the protection of public health, which allows the attending physician to refuse further treatment of a patient, informing the chief physician about the reasons for the refusal. **Results.** In cases when cancer hospitals and centers refuse to treat patients who decline conventional cancer treatment and require alternative medicine instead, a signed mutual refusal of medical care is documented: the patient's refusal of the treatment and the cancer institution's refusal of the treatment options offered by the patient.

Key words: legislation on health care; cancer treatment; physician's refusal to treat a patient, patient's refusal from the treatment.

REFERENCES

1. *Official Internet portal of legal information* [Internet]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (cited: 22.11.2011). [in Russian]
2. *Code of professional ethics of a doctor of the Russian Federation* (adopted by the First National Congress of Physicians of the Russian Federation on 05.10.2012). Consultant Plus [Internet]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174773/ (cited: 22.11.2011). [in Russian]
3. *Salygina E.S.* Refusal to the patient for treatment and unilateral refusal of the performer from the implementation of the contract for the provision of medical services: the experience of Russia and the United States. *Medical law.* 2013; 2: 46–49. [in Russian]

4. *Semiglazov V.F.* Surgical treatment of breast cancer. *Practical oncology.* 2002. 3 (1): 21–28. [in Russian]
5. *Maximov S.Ya.* Minimal endometrial cancer. *Practical Oncology.* 2004; 5 (1): 60–67. [in Russian]
6. *Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Novikova O.V., Khokhlova S.V., Chulkova O.V.* Clinical recommendations on diagnosis and treatment of endometrial cancer. Moscow, 2013. 16. [in Russian]
7. *Definition of the Vladimir Regional Court of 10.09.2014 in the case No. 33-3179/2014.* Consultant Plus [Internet]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SOCN;n=469170#> (cited: 22.11.2011). [in Russian]

Received 27.09.17

Accepted 26.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Sidorov, MD, DSc, Professor, Head of Surgery Department, Institute for the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; Head of Oncology Department, Municipal Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). E-mail: svsidorov@yandex.ru. SPIN-code: 6969-5127. AuthorID: 820917. Author ID (Scopus): 35873795500.

Nadejda Yu. Chernus, PhD, Senior Research Associate, Department of Social and Legal Researches, Institute of Philosophy and Law, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Civil Law Department, Institute of Philosophy and Law, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). SPIN-code: 8383-9778. Author ID: 396622.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63

УДК: 618.14-006.6-036.65-08

Для цитирования: Базаева И.Я., Хохлова С.В., Феденко А.А. Лекарственное лечение рецидивов и диссеминированного рака тела матки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 55–63. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.

For citation: Bazaeva I.Y., Khokhlova S.V., Fedenko A.A. The therapeutic challenge in systemic treatment of advanced and recurrent endometrial cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 55–63. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-55-63.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И ДИССЕМНИРОВАННОГО РАКА ТЕЛА МАТКИ

И.Я. Базаева, С.В. Хохлова, А.А. Феденко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Аннотация

Ежегодно в мире регистрируется более 300 тысяч новых случаев рака тела матки (РТМ), при этом показатель летальности на первом году наблюдения составляет 9,2 %. Прогноз для больных РТМ определяется стадией заболевания, в России III–IV стадии РТМ диагностируют у 16 % пациенток. Лечение рецидивов/метастатического рака эндометрия (РЭ) представляет собой серьезную проблему онкогинекологии. Гормонотерапия и химиотерапия оказываются эффективными у 30 % больных, при этом медианы выживаемости без прогрессирования (МВБП) и общей выживаемости (МОВ) составляют около 6 и 12 мес соответственно. Роль таргетной терапии в лечении РЭ окончательно не определена, однако проводимые исследования выявили улучшения показателей выживаемости в комбинации с химиотерапией. Опубликованные данные по изучению ингибиторов checkpoints при РТМ продемонстрировали многообещающие результаты, однако возможности иммуноонкологии требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак эндометрия, гормонотерапия, химиотерапия, иммуноонкология.

По данным российской статистики, в 2015 г. было зарегистрировано более 24 тысяч новых случаев РТМ, при этом 16 % больных составили пациентки с III–IV стадией заболевания [1]. Прогноз для запущенных стадий РЭ крайне неблагоприятный: при III стадии показатель 5-летней общей выживаемости составляет 47–58 %, при IV стадии – 15–17 % [2]. В лечении рецидивов и первичнодиссеминированных пациенток с РТМ неотъемлемой, а порой и единственной опцией является системная лекарственная терапия. Гормонотерапия имеет ограниченные возможности применения (высокодифференцированная эндометриоидная карцинома с экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона), и ее эффективность не превышает 30–40 %. Проведение трехкомпонентной химиотерапии позволило увеличить показатели выживаемости пациенток с запущенным РТМ, однако высокая токсичность лечения зачастую не позволяет широко применять данные режимы. В настоящее время с целью улучшения результатов лечения РЭ ведется поиск активных таргетных препаратов с учетом биологической структуры опухоли.

Гормонотерапия

Изучение роли гормонотерапии РЭ началось с 50-х годов XX столетия, когда были представлены результаты терапии прогестагенами: частота объективного ответа (ЧОО) составила около 30 % [3].

В исследовании Гинекологической онкологической группы (GOG-81) пациентки с распространенным РЭ (n=85) либо рецидивами РЭ (n=214), которые не подлежали локальным методам лечения (операция/лучевая терапия), были рандомизированы в две группы: 1-я группа (n=145) получала медроксипрогестерона ацетат (МПА) в дозе 200 мг/сут (low-dose), вторая группа (n=154) – в дозе 1000 мг/сут (high-dose) [4]. В группе low-dose МПА показатели ЧОО, МОВ и МВБП оказались выше по сравнению с группой high-dose МПА: 25 и 15 %; 11,1 и 7,0 мес; 3,2 и 2,5 мес соответственно. При анализе полученных результатов была выявлена корреляция между рецепторным статусом и ответом опухоли на проводимую гормонотерапию: у пациенток с отрицательными рецепторами прогестерона (РП) ЧОО составила 8 %, при положительных РП – 37 % (p<0,001); у пациенток

с отрицательными рецепторами эстрогенов (ЭР) ЧОО составила 7 %, при положительных ЭР – 26 % ($p=0,005$). Наибольшее преимущество в частоте объективных ответов (48 %) было отмечено в подгруппе пациенток low-dose МПА с положительными РП и опухолями высокой и умеренной степени дифференцировки.

Гипотеза о возможности антиэстрогенов при их совместном применении с прогестинами увеличивать ЧОО за счет увеличения экспрессии РП была рассмотрена в исследованиях 2-й фазы GOG-119. Пациентки с распространенным РЭ ($n=6$) либо рецидивами РЭ ($n=54$), ранее не получавшие системного лечения, принимали комбинацию тамоксифена 20 мг/сут ежедневно и МПА 200 мг/сут в альтернирующем режиме. ЧОО составила 33 % при МВБП – 3 мес и МОВ – 13 мес [5]. Небольшое исследование Восточной кооперативной онкологической группы ($n=62$) не выявило преимуществ комбинации прогестинов и тамоксифена по сравнению с монотерапией прогестинами (ЧОО – 19 и 20 % соответственно) у пациенток с распространенным РТМ и рецидивами, не подлежащих локальным методам лечения [6]. В настоящее время азиатскими учеными проводятся работы по изучению возможностей применения ингибиторов гистонов диацетилазы (*in vitro*), что позволит индуцировать усиленный синтез mRNA РП и, возможно, улучшит результаты проводимой гормонотерапии прогестинами [7].

Ранние исследования по оценке роли антиэстрогенов в качестве монотерапии при распространенном РТМ показали высокую ЧОО, равную 53,4 % [8], при этом результаты более поздних исследований оказались менее демонстративными: ЧОО составила 10 %, МВБП – 1,9 мес, МОВ – 8,8 мес [9]. Агонисты гонадотропин-релизинг гормона (ЛГРГ) исследовались при различных гинекологических опухолях, в том числе и при распространенном РТМ. В британском исследовании 2-й фазы пациентки с рецидивами РТМ ($n=32$) после проведенной ранее операции и лучевой терапии (с возможной гормонотерапией прогестинами и антиэстрогенами по поводу рецидива) получали подкожные инъекции лейпропрелина 3,75–7,5 мг либо гозерелина 3,6 мг ежемесячно [10]. Частота объективных ответов составила 28 %, при МВБП – 19 мес. В исследовании GOG-159 результаты оказались менее представительными [11]. Больные ($n=40$) с распространенным РТМ либо рецидивами после комбинированного лечения (допускалась возможность предшествующей гормонотерапии прогестинами либо химиотерапии по поводу прогрессирования) ежемесячно получали гозерелин 3,6 мг подкожно; ЧОО достигла 11 %, МВБП и МОВ – 1,9 и 7,3 мес соответственно. Ингибиторы ароматазы также не продемонстрировали значимых результатов в лечении распространенного РТМ: ЧОО составляет 9,4 %, при МВБП – 3,9 мес и МОВ – 8,8 мес [12].

В системном обзоре 2007 г. по оценке роли гормонотерапии при распространенном РТМ предпочтительной группой для данной терапии оказались пациентки с эндометриоидными карциномами высокой степени дифференцировки, экспрессией рецепторов прогестерона и эстрогенов, с длительным интервалом без лечения, а также наличием отдаленных метастазов [13]. Данные по эффективности гормонотерапии распространенного РТМ представлены в табл. 1.

Таким образом, гормонотерапия может быть рекомендована ограниченной группе пациенток с РТМ. Несмотря на низкую токсичность лечения, достигнутый эффект, вероятно, окажется непродолжительным.

Химиотерапия

Эффективность монокимиотерапии препаратов платинового ряда при РТМ составляет 20–33 %, таксанов – 21–36 % и антрациклинов – 17–37 % [14]. Доксорубицин широко изучался в 80–90-х годах XX века в лечении РЭ. В исследовании 3-й фазы GOG-48 пациентки, прошедшие операцию, лучевую терапию, а также гормонотерапию по поводу рецидива РЭ, были рандомизированы в группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² ($n=132$) либо в группу комбинации доксорубицина 60 мг/м² и циклофосфида 500 мг/м² ($n=144$) каждые 3 нед [15]. В группах доксорубицина и доксорубицин/циклофосфамид ЧОО достигла 22 и 30 %, стабилизация была зарегистрирована у 55 и 52 % пациенток соответственно, МВБП составила 3,2 и 3,9 мес соответственно. В группе монотерапии МОВ составила 6,7 мес, в группе комбинации – 7,3 мес ($p=0,048$). Таким образом, монотерапия доксорубицином оказалась не менее эффективной, чем комбинация доксорубицин/циклофосфамид.

В исследовании 3-й фазы GOG-107 пациентки с распространенным РТМ либо рецидивами РТМ после операции и/или лучевой терапии были рандомизированы в группу монотерапии доксорубицином 60 мг/м² ($n=150$) либо в группу комбинации доксорубицин 60 мг/м² и цисплатин 50 мг/м² ($n=131$) каждые 3 нед [16]. Несмотря на достоверно более высокие показатели ЧОО и МВБП у пациенток в группе доксорубицин/цисплатин по сравнению с группой доксорубицина (42 и 25 %, $p=0,004$; 5,7 и 3,8 мес соответственно, $p=0,014$), показатели МОВ в подгруппах статистически значимого различия не имели: 9,2 и 9,0 мес соответственно.

Преимущество трехкомпонентной химиотерапии ТАР (паклитаксел 160 мг/м², доксорубицин 45 мг/м² и цисплатин 50 мг/м²) по сравнению с комбинацией АР (доксорубицин 60 мг/м² и цисплатин 50 мг/м²) в лечении пациенток с распространенными стадиями и рецидивами РТМ было продемонстрировано в рандомизированном исследовании 3-й фазы GOG-177 ($n=263$) [17]. Пациенткам в группе ТАР лечение проводилось на фоне поддер-

Таблица 1

Эффективность гормонотерапии при распространенном РТМ

Исследование	Количество пациенток	Препарат	ЧОО, %	МВБП, мес	МОВ, мес
Thigpen, 1999 [4]	145	МПА 200мг	25	3,2	11,1
	154	МПА 1000мг	15	2,5	7,0
Whitney, 2004 [5]	60	ТАМ + МПА	33	3	13
Pandya, 2001 [6]	42	ТАМ + МА	19		8,6
	20	МА	20		12
Rendina, 1984 [8]	45	ТАМ	53,4	9	
	48	МПА	56,2	14	
Thigpen, 2001 [9]	68	ТАМ	10	1,9	8,8
Jeyarajah, 1996 [10]	32	ЛГРГ	28	19	
Asbury, 2002 [11]	44	ЛГРГ	11	1,9	7,3
Ma, 2004 [12]	32	ИА	9,4	3,9	8,8

Примечание: МПА – медроксипрогестерона ацетат, МА – мегестрола ацетат, ТАМ – тамоксифен, ЛГРГ – агонисты гонадотропинрелизинг гормона, ИА – ингибиторы ароматазы.

Таблица 2

Эффективность 1-й линии химиотерапии в зависимости от гистологического типа РТМ

Гистологический тип	Количество пациенток	ЧОО, %	МВБП, мес	p	МОВ, мес	p
Эндометриоидный	622	44,2	6,4		12,8	
Серозный	216	43,8	6,3	0,18	11,1	0,03
Светлоклеточный	44	31,8	3,2	0,009	7,9	0,01

живающей терапии филграстимом. ЧОО в группе ТАР оказалась значимо выше по сравнению с группой АР (57 и 34 % соответственно, $p < 0,01$). МВБП в группе ТАР достигла 8,3 мес, в группе АР – 5,3 мес ($p < 0,01$). МОВ в группе ТАР также значимо превышала данный показатель в группе АР (15,3 и 12,3 мес соответственно). При этом в группе с паклитакселом значимо чаще лечение осложнялось периферической полинейропатией III степени, чем в группе АР (12 и 1 % соответственно).

В настоящее время предпочтительным режимом первой линии химиотерапии у пациенток с распространенным РТМ либо рецидивами РЭ после проведенного локального лечения (операция и/или лучевая терапия) является комбинация паклитаксел/карбоплатин (ТС), поскольку сравнение данной комбинации с триплетом ТАР в исследовании 3-й фазы GOG-209 ($n=1312$) не выявило статистически значимых различий в МВБП (14 и 14 мес соответственно) и МОВ пациенток (32 и 38 мес соответственно) [18]. Гематологическая токсичность лечения оказалась приемлемой и сравнимой в обеих группах: частота фебрильной нейтропении составила 7 % при режиме ТАР и 6 % при режиме ТС. Неврологическая токсичность >I степени достоверно чаще регистрировалась в группе ТАР по сравнению с ТС – 26 и 19 % соответственно ($p < 0,01$). Профиль безопасности режима ТС оказался ожидаемо более благоприятным, поскольку показатели токсичности >II степени статистически значимо ($p < 0,01$) превышали в группе ТАР: Тромбоцитопения (12 и 23 %), рвота (4 и 7 %), диарея (2 и 6 %), метаболические расстройства (8 и 14 %),

тем не менее нейтропения чаще отмечалась в группе ТС (79 и 52 %).

Обзор рандомизированных исследований GOG 1-й линии химиотерапии, включающих паклитаксел, доксорубин и/или цисплатин, не выявил различий в эффективности в зависимости от гистоподтипа РЭ (табл. 2), при этом эндометриоидная карцинома оказалась фактором благоприятного прогноза в отношении МОВ пациенток [19]. В настоящее время изучается прогностическая значимость бесплатинового интервала (PFI) после 1-й линии химиотерапии в лечении распространенного РЭ.

В обзоре GOG данных 5 рандомизированных исследований 3 фаз по системной химиотерапии РЭ ($n=586$) у пациенток с PFI >6 мес было отмечено значимое снижение риска смерти на 30 % по сравнению с подгруппой больных с PFI <6 мес (отношение рисков (HR) 0,70; 95 % CI, 0,590,84, $p < 0,0001$) [20].

В ретроспективном исследовании SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup ($n=262$) у больных РТМ с PFI <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и >24 мес ЧОО составила 25, 38, 61 и 65 % соответственно [21]. При проведении 2-й линии платиносодержащей химиотерапии для пациенток с PFI <6 мес, 6–11 мес, 12–23 мес и >24 мес МВБП составила 3,2 (95 % CI 2,3–4,3), 6,0 (95 % CI 4,4–7,3), 7,8 (95 % CI 5,8–10,6) и 13,4 мес (95 % CI 10,2–20,0) соответственно ($p < 0,0001$); МОВ составила 11,3 (95 % CI 7,9–17,5), 14,8 (95 % CI 11,5–19,5), 27,8 (95 % CI 16,6–36,1) и 43,0 мес (95 % CI 27,4–74,7) соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, «платиночувствительный» рецидив РЭ является фактором благоприятного прогноза в отношении эффектив-

Таблица 3

Эффективность таргетной терапии распространенного РТМ

GOG	Количество пациенток	ЧОО, %	МВБП, мес	МОВ, мес
229E – бевацизумаб [26]	56	13,5	4,2	10,5
229F – афлиберцепт [27]	49	8,9	2,9	14,6
229G – бевацизумаб/темсиролимус [28]	53	24,5	5,6	16,9
229I – brivanib [29]	45	18,6	3,3	10,7
229J – cediranib [30]	53	12,5	3,5	12,5
229K – nintedanib [31]	37	9,4	3,3	10,1
229N – ALK1-receptor protein [32]	28	0	2,1	9,4

ности 2-й линии химиотерапии и выживаемости пациенток.

В отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» имеется опыт проведения 3 линий платиносодержащей химиотерапии при рецидиве РТМ. Пациентке П., 1942 г.р. по поводу РТМ T1bN0M0 проведено комбинированное лечение: 04.09.2013 – экстирпация матки с придатками (гистологическое заключение: эндометриоидная аденокарцинома низкой степени дифференцировки, инвазия в миометрий более 50 %, в сосудах – опухолевые эмболы. Шейка матки, придатки – без опухолевого роста). Учитывая высокий риск прогрессирования, была проведена адъювантная дистанционная лучевая терапия на малый таз РОД 2 Гр до СОД 48 Гр (07.10–08.11.2013). В мае 2014 г. выявлено прогрессирование – метастазы в большом сальнике, брюшине, легких, асцит, плеврит. Назначено лечение соответственно рекомендациям NCCN, RUSSCO: 6 курсов 1-й линии химиотерапии доцетакселом 75 мг/м² и карбоплатином AUC-6,0 каждые 3 нед, лечение закончено 15.10.2014. Эффект – частичная регрессия (исчезновение плеврита, снижение размеров и количества метастазов в легких, уменьшение асцита, исчезновение метастазов в большом сальнике). В мае 2015 г. отмечено прогрессирование – метастазы в легких, печени, брюшине, асцит, плеврит. Длительность «бесплатинового интервала» составила 7 мес. Пациентке проведено 6 курсов 2-й линии химиотерапии гемцитабином 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. Лечение закончено 30.09.2015. Эффект – частичная регрессия (уменьшение в размерах метастазов в легких и печени, уменьшение асцита). В марте 2016 г. отмечено прогрессирование – увеличение в размерах метастазов в легких и печени, увеличение асцита. Длительность «бесплатинового интервала» составила 6 мес. Пациентке проведено 6 курсов 3-й линии химиотерапии доксорубицином 50 мг/м² и цисплатином 50 мг/м² каждые 3 нед. Лечение закончено 11.08.2016. Эффект лечения – положительная динамика в рамках стабилизации. В декабре 2016 г. отмечено прогрессирование, длительность «бесплатинового интервала» – 3 мес. Время наблюдения

за пациенткой составило 31 мес. Таким образом, несмотря на возраст пациентки (72 года), наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение III степени, гипертоническая болезнь III степени, эрозивно-язвенный гастродуоденит) и распространенность опухолевого процесса, проведение 3 линий платиносодержащей химиотерапии с эффектом позволило достигнуть высоких показателей выживаемости.

По результатам исследований 2 фаз GOG гемцитабин в монотерапии пациенток с рецидивами РЭ, после проведения 1-й линии химиотерапии, продемонстрировал минимальную активность (ЧОО – 4 %, МВБП – 1,7 мес) [22], так же как и пеметрексед (ЧОО – 4 %, МВБП – 2,7 мес, МОВ – 9,4 мес) [23]. Иксабепилон в исследовании 2-й фазы GOG-129-P (n=52) продемонстрировал умеренную активность: ЧОО составила 12 %, МВБП – 2,9 мес [24]. Однако в рандомизированном исследовании 3-й фазы (n=496) по сравнению иксабепилона с паклитакселом либо доксорубицином во 2-й линии химиотерапии у пациенток с распространенным РТМ промежуточный анализ общей выживаемости выявил статистически значимое преимущество в группе контроля (HR 1,3 [95 % CI 1,0–1,7], p=0,0397) [25].

Таргетная терапия

Гинекологической онкологической группой был проведен ряд исследований [26–32] по определению роли таргетной терапии в лечении диссеминированного РТМ, результаты которых не продемонстрировали значительных успехов: частота объективных ответов составила 0–24,5 %, МВБП не превышала 2–5 мес (табл. 3).

В исследовании GOG-210 частота встречаемости активирующих мутаций FGFR2 у пациенток с III–IV стадиями РТМ (n=170) составила 17 %, при этом наличие данных мутаций коррелировало с более низкими показателями выживаемости без прогрессирования по сравнению с «дикиим типом» FGFR2 (HR 1.903 [95 % CI 1,177–3,076], p<0,025) [33]. Довитиниб изучался в исследовании 2-й фазы у пациенток с диссеминированным РТМ, при прогрессировании после 1-й линии химиотерапии. Выживаемость без прогрессирования в подгруппе

пациенток с мутированным FGFR2 составила 31,8 % при медиане наблюдения 18 нед [34]. Довитиниб представляется перспективным препаратом в лечении пациенток РТМ.

В монотерапии РТМ бевацизумаб обладает умеренной активностью, тем не менее было проведено несколько исследований II фаз по изучению эффективности комбинации бевацизумаба с карбоплатином и паклитакселем (BCP) по сравнению только с карбоплатином и паклитакселем (CP) в 1-й линии лекарственной терапии пациенток с диссеминированным либо рецидивами РТМ. В исследовании MITO END-2 (n=108) МВБП в группе BCP и группе CP составила 13 (95 % CI 9,2–16,8) и 8,7 мес (95 % CI 6,3–11,2) соответственно (p=0,036) [35]. При этом в группе BCP достоверно чаще регистрировалась сердечно-сосудистая токсичность >III степени.

В рандомизированном исследовании II фазы GOG-86P (n=329) была проведена сравнительная оценка эффективности стандартной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел (CP) и 3 режимов лечения (бевацизумаб + карбоплатин/паклитаксел (BCP), темсирилимус + карбоплатин/паклитаксел (TCP) и бевацизумаб/ + карбоплатин/иксабепилон (BCI)) у пациенток с распространенным РТМ или рецидивами [36]. Преимуществ в МВБП не было продемонстрировано ни в одной изучаемой комбинации по сравнению с группой контроля: BCP (HR 0,81 92 % CI 0,63–1,02), TCP (HR 1,22 92 % CI 0,96–1,55) и BCI (HR 0,87 92 % CI 0,68–1,11). Однако было достигнуто достоверное увеличение МОВ в группе BCP по сравнению с группой контроля – 34,0 и 22,7 мес соответственно (p<0,039). Токсичность >III степени в группе BCP составила 93,7 %.

Таким образом, добавление к стандартной химиотерапии бевацизумаба позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, однако его применение должно сопровождаться тщательным мониторингом побочных эффектов.

Иммуноонкология при распространенном раке эндометрия

Иммуноонкология с ингибиторами checkpoints изменила подходы в лекарственном лечении многих опухолей. При раке эндометрия также изучается возможность воздействия на молекулярно-генетические мишени. Традиционно РТМ разделяли на два подтипа в зависимости от патоморфологического варианта опухоли (эндометриоидный и неэндометриоидный). В настоящее время наиболее актуальной является классификация РТМ, разработанная Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) и основанная на молекулярном профиле опухоли, в которой выделяют 4 подтипа: POLE-ультрамутированный, MSI-гипермутированный (MSI-H), с низким числом копий и высоким числом копий (серозо-подобный). POLE-ультрамутированный подтип представлен

эндометриоидными карциномами высокой степени дифференцировки с лимфососудистой инвазией и увеличенным числом перитуморальных лимфоцитов. Некоторые из этих гистологических признаков обычно связаны с плохим прогнозом, тем не менее лимфатические узлы у POLE-мутированных пациенток, как правило, не поражаются и рецидивы наблюдаются редко [37]. MSI-H и с низким числом копий подтипы эндометриоидной карциномы имеют схожий прогноз в отношении ВБП. Самым неблагоприятным подтипом является серозоподобный, несущий мутации TP53. На примере HMRP1 недавно была выявлена корреляция между выживаемостью и высокой нагрузкой соматических мутаций в опухолях пациентов, получающих лечение антителами PD-1 [38]. Другая характеристика как POLE-ультрамутированных, так и MSI-H опухолей заключается в наличии большего числа опухолевых инфильтрированных лимфоцитов CD3+ и CD8+ (TIL), которые совместно с перитуморальными лимфоцитами сверхэкспрессируют PD-1 и PD-L1 [39]. Эти особенности могут объяснить тот факт, что POLE-ультрамутированные опухоли, проявляющие более злокачественные гистологические характеристики, парадоксально имеют хороший прогноз.

Santin et al. сообщили об успешном лечении двух пациенток с РТМ ниволумабом (полностью человеческое IgG4-анти-PD1 моноклональное антитело) [40]. Первой пациентке по поводу РТМ IIIa стадии было проведено комбинированное лечение (операция + 7 курсов химиотерапии по схеме TAP), по поводу рецидива проведено лечение препаратом Cediranib (9 мес), мегестрол ацетат (4 мес), повторная циторедуктивная операция + 6 курсов химиотерапии паклитаксел/карбоплатин, бевацизумаб (3 мес), паклитаксел (3 курса). У пациентки был выявлен POLE-ультрамутированный фенотип опухоли (светлоклеточный/эндометриоидный гистотип). После 7 мес лечения ниволумабом у пациентки отмечается нарастание частичного ответа. Второй пациентке по поводу серозной карциномы эндометрия IIIc2 стадии было проведено комплексное лечение (операция + 6 курсов доцетаксел/карбоплатин + брахитерапия), по поводу рецидива проведено 2 курса доксорубицином (токсичность IV степени), паклитаксел + альбумин (3 курса). У пациентки был выявлен MSI-H подтип с экспрессией PD-L1 в 20 % перитуморальных лимфоцитов и отсутствием экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Через 9 мес после начала терапии ниволумабом у пациентки сохраняется частичная регрессия опухоли.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке. В мультикогортном исследовании KEYNOTE-158 (n=21)

пембролизумаб изучался у пациентов с различными MSI-H солидными опухолями, получивших одну и более стандартных линий химиотерапии, в том числе у пациенток с РТМ (n=4) [41]. ЧОО составила 42,9 % (21,8–66,0 %) при медиане наблюдения 4,5 мес. В 2017 г. пембролизумаб был одобрен FDA (Американским управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для пациентов с MSI-H опухолями, у которых зарегистрировано прогрессирование на фоне стандартной химиотерапии и не имеющих альтернатив противоопухолевого лечения.

В исследовании KEYNOTE-028 пациентки с PD-L1 позитивными распространенными солидными опухолями либо рецидивами, рефрактерными к стандартной терапии, получали лечение пембролизумабом. В исследовании приняли участие 24 пациентки с РТМ, при этом частичный ответ был зарегистрирован у 13 % больных, еще у 13 % пациенток была достигнута стабилизация заболевания [42]. МВБП составила 1,8 мес (95 % CI 1,6–2,7), МОВ не достигнута. Дополнительный анализ 19 образцов опухолевой ткани РТМ не выявил MSI-H в 94,7 %, тем не менее среди 3 пациенток с зарегистрированным частичным ответом у одной пациентки с отсутствием MSI-H была выявлена POLE-мутация, у второй пациентки статус MSI-H оказался неизвестен, у третьей пациентки не выявлена MSI-H.

Заключение

Гормонотерапия является относительно недорогим методом лечения РТМ с низким профилем токсичности, однако ожидать ответ на лечение следует у пациенток с высокодифференцированными опухолями и наличием рецепторов эстрогенов и

прогестерона. К сожалению, достигнутые эффекты лечения оказываются нестойкими – с МВБП около 3 мес. Исследования по гормонотерапии РЭ в основном были проведены в 90-х годах на небольших группах пациенток (2-е фазы), при этом следует критически оценивать результаты ранних клинических исследований, зачастую в них использовалась оценка эффекта лечения по критериям ВОЗ, а не RECIST, а в некоторых исследованиях не указано, по какой классификации оценивался эффект проводимой терапии. Прямых исследований по сравнению эффективности гормонотерапии и химиотерапии при РТМ при обзоре современной литературы не найдено. Проведение стандартной платиносодержащей химиотерапии распространенного РТМ или при рецидивах позволяет достичь МВБП пациенток около 14 мес при МОВ около 3 лет. Таргетная терапия в качестве самостоятельного метода лечения распространенного РТМ не обладает высокой эффективностью. Однако добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет достичь достоверного преимущества в показателях выживаемости пациенток.

Многообещающие предварительные результаты эффективности иммуноонкологических препаратов при РТМ позволяют надеяться на успехи в будущем, однако частота встречаемости MSI-мутаций при метастатическом раке эндометрия составляет около 25 %, а частота POLE-ультрамутированного подтипа на популяцию больных РТМ в целом составляет около 10 %, при этом у диссеминированных пациенток и с рецидивами РТМ данный показатель составляет лишь 1 %. Таким образом, возможность использования наиболее перспективного метода лекарственного лечения будет ограничена узкой группой больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 12.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 25–26.
- Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Engl J Med. 1961 Feb 2; 264: 216–22. doi: 10.1056/NEJM196102022640503.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D., Adelson M.D., Homesley H.D., Manetta A., Soper J.T., Given F.T. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999; 17 (6): 1736–1744. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
- Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J., Lentz S.S., Sorosky J., Armstrong D.K., Lee R.B.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2004; 92 (1): 4–9.
- Pandya K.J., Yeap B.Y., Weiner L.M., Krook J.E., Erban J.K., Schinella R.A., Davis T.E. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). Am J Clin Oncol 2001; 24 (1): 43–46.
- Yang S., Xiao X., Jia Y., Liu X., Zhang Y., Wang X., Winters C.J., Devor E.J., Meng X., Thiel K.W., Leslie K.K. Epigenetic modification restores functional PR expression in endometrial cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20 (11): 1874–80.
- Rendina G.M., Donadio C., Fabri M., Mazzoni P., Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984; 17: 285–91.

- Thigpen T., Brady M.F., Homesley H.D., Soper J.T., Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2001; 19 (2): 364–7. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
- Jeyarajah A.R., Gallagher C.J., Blake P.R., Oram D.H., Dowsett M., Fisher C., Oliver R.T.D. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 1996; 63 (1): 47–52. doi: 10.1006/gyno.1996.0276.
- Asbury R.F., Brunetto V.L., Lee R.B., Reid G., Rocereto T.F. Gynecologic Oncology Group. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol 2002; 25 (6): 557–60.
- Ma B.B., Oza A., Eisenhauer E., Stanimir G., Carey M., Chapman W., Latta E., Sidhu K., Powers J., Walsh W., Fyles A. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Int J Gynecol Cancer 2004; 14 (4): 650–8. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
- Decruze S.B., Green J.A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007; 17 (5): 964–978. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00897.x.
- Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007; 25 (31): 2983–2990. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8431.
- Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J., Yordan E., Carson L.F., Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 1994. 12 (7): 1408–14. doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Malfetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Liao S. Phase III Trial of Doxorubicin With or Without

- Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (19): 3902–3908.
17. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (11): 2159–66. doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.
 18. Miller D., Filiaci V., Fleming G., Mannel R., Cohn D., Matsumoto T., Tewari K., DiSilvestro P., Pearl M., Zaino R. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (3): 771. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034.
 19. McMeekin D.S., Filiaci V.L., Thigpen J.T., Gallion H.H., Fleming G.F., Rodgers W.H. *Gynecologic Oncology Group study*. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 16–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.032.
 20. Moore K.N., Tian C., McMeekin S., Thigpen J.T., Randall M.E., Gallion H.H. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010; 116 (23): 5407–14. doi: 10.1002/cncr.25480.
 21. Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T., Tanioka M., Fujiwara K., Suzuki M., Kigawa J. Applicability of the concept of “platinum sensitivity” to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec; 131 (3): 567–73. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
 22. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A., Rotmensch J., Miller D.S. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr; 121 (1): 118–21.
 23. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D., Higgins R., McMeekin D.S., Punecky L.V., Krasner C.N. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec; 115 (3): 443–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.
 24. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S., Sharma S.K., Disilvestro P., Alvarez R.D. Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1; 27 (19): 3104–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
 25. McMeekin S., Dizon D., Barter J., Scambia G., Manzyuk L., Lisyanskaya A., Oaknin A., Ringuette S., Mukhopadhyay P., Rosenberg J., Vergote I. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul; 138 (1): 18–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026.
 26. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G., Rotmensch J., Barnes M.N., Hanjani P., Leslie K.K. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (16): 2259–65. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
 27. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A., Fader A.N., Finkler N.J., Hoffman J.S., Rose P.G., Sutton G.P., Drescher C.W., McMeekin D.S., Hu W., Deavers M., Godwin A.K., Alpaugh R.K., Sood A.K. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (3): 538–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
 28. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L., Rotmensch J., Zhou X.C., Kendrick J.E., Yamada S.D., Schilder J.M., Cohn D.E., Harrison C.R., Moore K.N., Aghajanian C. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr; 129 (1): 22–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
 29. Powell M.A., Sill M.W., Goodfellow P.J., Benbrook D.M., Lankes H.A., Leslie K.K., Jeske Y., Mannel R.S., Spillman M.A., Lee P.S., Hoffman J.S., McMeekin D.S., Pollock P.M. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2014; 135 (1): 38–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
 30. Bender D., Sill M.W., Lankes H.A., Reyes H.D., Darus C.J., Delmore J.E., Rotmensch J., Gray H.J., Mannel R.S., Schilder J.M., Hunter M.L., McCourt C.K., Samuelson M.I., Leslie K.K. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep; 138 (3): 507–12. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
 31. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M., McGonigle K.F., Rahman Z., Miller D.S., Mutch D.G., Leslie K.K. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2014; 135 (3): 441–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
 32. Makker V., Filiaci V.L., Chen L.M., Darus C.J., Kendrick J.E., Sutton G., Moxley K., Aghajanian C. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor-fusion protein, for treatment of recurrent/persistent endometrial cancer: GOG 0229N. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul; 138 (1): 24–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
 33. Jeske Y.W., Ali S., Byron S.A., Gao F., Mannel R.S., Ghebre R.G., DiSilvestro P.A., Lele S.B., Pearl M.L., Schmidt A.P., Lankes H.A., Ramirez N.C., Rasty G., Powell M., Goodfellow P.J., Pollock P.M. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2017 May; 145 (2): 366–373. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.031.
 34. Konecny G.E., Finkler N., Garcia A.A., Lorusso D., Lee P.S., Rocconi R.P., Fong P.C., Squires M., Mishra K., Upalawanna A., Wang Y., Kristeleit R. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jun; 16 (6): 686–94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70159-2.
 35. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N., Pignata S., Salutati V., Maltese G., Pisano C., Lapresa M., Savarese A., Tagliaferri P., Sorio R., Cinieri S., Breda E., Sabbatini R., Lepori S., Conte C., Cecere S.C., Raspagliesi F., Scambia G. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol*. 2015 May; 33 (15 suppl): 5502. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5502.
 36. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S., Carlson J., Powell M.A., Secord A.A., Tewari K.S., Bender D., O'Malley D.M., Stuckey A., Rotmensch J., Levine D.A., Lankes H.A., Moore K.N. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/ bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/ bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): Abstract 5500.
 37. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol*. 2015 Apr; 28 (4): 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143.
 38. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmir B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3; 348 (6230): 124–8. doi: 10.1126/science.aaa1348.
 39. Howitt B.E., Shukla S.A., Sholl L.M., Ritterhouse L.L., Watkins J.C., Rodig S., Stover E., Strickland K.C., D'Andrea A.D., Wu C.J., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*. 2015 Dec; 1 (9): 1319–23. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
 40. Santin A.D., Bellone S., Buza N., Choi J., Schwartz P.E., Schlessinger J., Lifton R.P. Regression of chemotherapy-resistant Polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1; 22 (23): 5682–5687.
 41. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P., Shapira-Frommer R., Geva R., Peled N., Kim T.W., Andre T., Van Cutsem E., Guimbaud R., Jaeger D., Elez E., Yoshino T., Joe A.K., Lam B., Gause C.K., Pruitt S.K., Kang S.P., Le D.T. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology*. 2017 May; 35 (15): 3071.
 42. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D., Elez E., Pishvaian M.J., Rugo H.S., Puzanov I., Mehnert J.M., Aung K.L., Lopez J., Carrigan M., Saraf S., Chen M., Soria J.C. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1; 35 (22): 2535–2541. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.

Поступила 20.09.17

Принята в печать 12.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Базаева Ирина Яковлевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinabazaeva@rambler.ru.

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: SPIN-код: 6009-4616. AuthorID: 900117.
Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. AuthorID: 823233.

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

THE THERAPEUTIC CHALLENGE IN SYSTEMIC TREATMENT OF ADVANCED AND RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER

I.Y. Bazaeva, S.V. Khokhlova, A.A. Fedenko

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center, Moscow, Russia
 23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Abstract

More than 300 000 new cases of endometrial cancer (EC) are registered annually in the world. The prognosis for EC is determined by the stage of the disease. In Russia, stage III–IV EC is diagnosed in 16 % of patients, with the mortality rate in the first year of follow-up of 9.2 %. The management of recurrent/metastatic EC remains a challenging clinical problem. Hormone therapy and chemotherapy is effective in 30 % of patients, with median progression-free and overall survival rates of approximately 6 months and 12 months, respectively. The role of targeted therapy in the treatment of EC remains undefined. However, several studies demonstrated that combination of targeted therapy with chemotherapy resulted in significant improvement in overall survival of patients with advanced endometrial cancer. Published data on the study of checkpoint inhibitors for EC have shown promising results, however, further research is required to more completely understand how the immune system recognizes and eradicated cancer.

Key words: endometrial cancer, hormone therapy, chemotherapy, cancer immunology.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Moscow, 2017. 12. [in Russian]
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2015. Moscow, 2016. 25–26. [in Russian]
3. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Engl J Med. 1961 Feb 2; 264: 216–22. doi: 10.1056/NEJM196102022640503.
4. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D., Adelson M.D., Homesley H.D., Manetta A., Soper J.T., Given F.T. Oral Medroxyprogesterone Acetate in the Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Dose-Response Study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999; 17 (6): 1736–1744. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
5. Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J., Lentz S.S., Sorosky J., Armstrong D.K., Lee R.B.; Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2004; 92 (1): 4–9.
6. Pandya K.J., Yeap B.Y., Weiner L.M., Krook J.E., Erban J.K., Schinella R.A., Davis T.E. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). Am J Clin Oncol 2001; 24 (1): 43–46.
7. Yang S., Xiao X., Jia Y., Liu X., Zhang Y., Wang X., Winters C.J., Devor E.J., Meng X., Thiel K.W., Leslie K.K. Epigenetic modification restores functional PR expression in endometrial cancer cells. Curr Pharm Des. 2014; 20 (11): 1874–80.
8. Rendina G.M., Donadio C., Fabri M., Mazzoni P., Nazzicone P. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984; 17: 285–91.
9. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Soper J.T., Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2001; 19 (2): 364–7. doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.364.
10. Jeyarajah A.R., Gallagher C.J., Blake P.R., Oram D.H., Dowsett M., Fisher C., Oliver R.T.D. Long-term follow-up of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 1996; 63 (1): 47–52. doi: 10.1006/gyno.1996.0276.
11. Asbury R.F., Brunetto V.L., Lee R.B., Reid G., Rocereto T.F. Gynecologic Oncology Group. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol 2002; 25 (6): 557–60.
12. Ma B.B., Oza A., Eisenhauer E., Stanimir G., Carey M., Chapman W., Latta E., Sidhu K., Powers J., Walsh W., Fyles A. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Int J Gynecol Cancer 2004; 14 (4): 650–8. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14419.x.
13. Decruze S.B., Green J.A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007; 17 (5): 964–978. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00897.x.
14. Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant. J Clin Oncol 2007; 25 (31): 2983–2990. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8431.
15. Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J., Yordan E., Carson L.F., Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 1994. 12 (7): 1408–14. doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1408.
16. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Malfetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Liao S. Phase III Trial of Doxorubicin With or Without Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004; 22 (19): 3902–3908.
17. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., Kline R., Burger R.A., Goodman A., Burks R.T. Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2004, 22 (11): 2159–66. doi: 10.1200/JCO.2004.07.184.
18. Miller D., Filiaci V., Fleming G., Mannel R., Cohn D., Matsumoto T., Tewari K., DiSilvestro P., Pearl M., Zaino R. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2012; 125 (3): 771. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034.
19. McMeekin D.S., Filiaci V.L., Thigpen J.T., Gallion H.H., Fleming G.F., Rodgers W.H.; Gynecologic Oncology Group study. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2007; 106: 16–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.032.

20. Moore K.N., Tian C., McMeekin S., Thigpen J.T., Randall M.E., Gallion H.H. Does the progression-free interval after primary chemotherapy predict survival after salvage chemotherapy in advanced and recurrent endometrial cancer? *Cancer* 2010; 116 (23): 5407–14. doi: 10.1002/ncr.25480.
21. Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T., Tanioka M., Fujiwara K., Suzuki M., Kigawa J. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec; 131 (3): 567–73. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.021.
22. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos N.M., Lachance J.A., Rotmensch J., Miller D.S. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr; 121 (1): 118–21.
23. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D., Higgins R., McMeekin D.S., Punekey L.V., Krasner C.N. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol.* 2009 Dec; 115 (3): 443–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.004.
24. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S., Sharma S.K., Disilvestro P., Alvarez R.D. Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1; 27 (19): 3104–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6995.
25. McMeekin S., Dizon D., Barter J., Scambia G., Manzyuk L., Lisyanskaya A., Oaknin A., Ringuette S., Mukhopadhyay P., Rosenberg J., Vergote I. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul; 138 (1): 18–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026.
26. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G., Rotmensch J., Barnes M.N., Hanjani P., Leslie K.K. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (16): 2259–65. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6397.
27. Coleman R.L., Sill M.W., Lankes H.A., Fader A.N., Finkler N.J., Hoffman J.S., Rose P.G., Sutton G.P., Drescher C.W., McMeekin D.S., Hu W., Deavers M., Godwin A.K., Alpaugh R.K., Sood A.K. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (3): 538–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.020.
28. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L., Rotmensch J., Zhou X.C., Kendrick J.E., Yamada S.D., Schilder J.M., Cohn D.E., Harrison C.R., Moore K.N., Aghajanian C. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr; 129 (1): 22–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.022.
29. Powell M.A., Sill M.W., Goodfellow P.J., Benbrook D.M., Lankes H.A., Leslie K.K., Jeske Y., Mannel R.S., Spillman M.A., Lee P.S., Hoffman J.S., McMeekin D.S., Pollock P.M. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2014; 135 (1): 38–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.083.
30. Bender D., Sill M.W., Lankes H.A., Reyes H.D., Darus C.J., Delmore J.E., Rotmensch J., Gray H.J., Mannel R.S., Schilder J.M., Hunter M.I., McCourt C.K., Samuelson M.I., Leslie K.K. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep; 138 (3): 507–12. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.018.
31. Dizon D.S., Sill M.W., Schilder J.M., McGonigle K.F., Rahman Z., Miller D.S., Mutch D.G., Leslie K.K. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2014; 135 (3): 441–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.001.
32. Makker V., Filiaci V.L., Chen L.M., Darus C.J., Kendrick J.E., Sutton G., Moxley K., Aghajanian C. Phase II evaluation of dalantercept, a soluble recombinant activin receptor-like kinase 1 (ALK1) receptor-fusion protein, for treatment of recurrent/persistent endometrial cancer: GOG 0229N. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul; 138 (1): 24–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.006.
33. Jeske Y.W., Ali S., Byron S.A., Gao F., Mannel R.S., Ghebre R.G., DiSilvestro P.A., Lele S.B., Pearl M.L., Schmidt A.P., Lankes H.A., Ramirez N.C., Rasty G., Powell M., Goodfellow P.J., Pollock P.M. FGFR2 mutations are associated with poor outcomes in endometrioid endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2017 May; 145 (2): 366–373. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.031.
34. Konecny G.E., Finkler N., Garcia A.A., Lorusso D., Lee P.S., Rocconi R.P., Fong P.C., Squires M., Mishra K., Upalawanna A., Wang Y., Kristeleit R. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jun; 16 (6): 686–94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70159-2.
35. Lorusso D., Ferrandina G., Colombo N., Pignata S., Salutati V., Maltese G., Pisano C., Lapresa M., Savarese A., Tagliaferri P., Sorio R., Cinieri S., Breda E., Sabbatini R., Lepori S., Conte C., Cecere S.C., Raspagliesi F., Scambia G. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CP-B) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol.* 2015 May; 33 (15 suppl): 5502. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5502.
36. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S., Carlson J., Powell M.A., Secord A.A., Tewari K.S., Bender D., O'Malley D.M., Stuckey A., Rotmensch J., Levine D.A., Lankes H.A., Moore K.N. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/ bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/ bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): Abstract 5500.
37. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.* 2015 Apr; 28 (4): 505–14. doi: 10.1038/modpathol.2014.143.
38. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmis B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3; 348 (6230): 124–8. doi: 10.1126/science.aaa1348.
39. Howitt B.E., Shukla S.A., Sholl L.M., Ritterhouse L.L., Watkins J.C., Rodig S., Stover E., Strickland K.C., D'Andrea A.D., Wu C.J., Matulonis U.A., Konstantinopoulos P.A. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015 Dec; 1 (9): 1319–23. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
40. Santin A.D., Bellone S., Buza N., Choi J., Schwartz P.E., Schlessinger J., Lifton R.P. Regression of chemotherapy-resistant Polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated and MSH6 hyper-mutated endometrial tumors with nivolumab. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 1; 22 (23): 5682–5687.
41. Diaz L.A., Marabelle A., Delord J.P., Shapira-Frommer R., Geva R., Peled N., Kim T.W., Andre T., Van Cutsem E., Guimbaud R., Jaeger D., Elez E., Yoshino T., Joe A.K., Lam B., Gause C.K., Pruitt S.K., Kang S.P., Le D.T. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncology.* 2017 May; 35 (15): 3071.
42. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D., Elez E., Pishvaian M.J., Rugo H.S., Puzanov I., Mehnert J.M., Aung K.L., Lopez J., Carrigan M., Saraf S., Chen M., Soria J.C. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1; 35 (22): 2535–2541. doi: 10.1200/JCO.2017.72.5952.

Received 20.09.17
Accepted 12.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Irina Ya. Bazaeva, MD, PhD, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: irinabazaeva@rambler.ru.

Svetlana V. Khokhlova, MD, DSc, Senior Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: SPIN-code: 6009-4616. Author ID: 900117.

Alexandr A. Fedenko, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-code: 9847-7668. Author ID: 823233.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Погребняков И.В.* Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 64–71. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.

For citation: *Pogrebnyakov I. V.* Selective intra-arterial chemotherapy (IAC) in treatment at children with the intraocular retinoblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 64–71. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.

СЕЛЕКТИВНАЯ ИНТРААРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (СИАХТ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

И.В. Погребняков

НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: i.pogr@mail.ru

Аннотация

Лечение интраокулярной ретинобластомы является непростой задачей, требующей от врача-онколога мультидисциплинарного, персонализированного подхода, сочетающего в себе лекарственные, хирургические и лучевые методы. Анализ результатов различных научных исследований показывает, что данная проблема не является окончательно решенной, что дает основание считать изучение данного вопроса актуальным. Основное направление сегодня – органосохраняющее лечение, при котором главная цель врача фокусируется не только на спасении жизни ребенка, но и на сохранении глазного яблока как функционирующего органа зрения при минимальных осложнениях. Целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) показала многообещающие результаты. Работы зарубежных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни, снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты.

Ключевые слова: ретинобластома, органосохраняющее лечение, селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ), интравитреальная химиотерапия.

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения. Ее удельный вес составляет от 2,5 до 4 % от всех новообразований детского возраста и 11 % от всех опухолей у детей первого года жизни [1]. В структуре заболеваемости злокачественными образованиями детей в неонатальном периоде ретинобластома, по данным зарубежных авторов, составляет от 2,5 до 16,7 %, по данным отечественных специалистов, – 3,0–4,5 % [2, 3]. Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота РБ достигает 31,7–35,0 %, среди злокачественных – 90–95 % [3].

Основные подходы к лечению интраокулярной ретинобластомы

До внедрения в 1996 г. в мировую практику протокола неoadьювантной химиотерапии, позволившего резко расширить показания к органосохраняющему лечению, практически единственными методами лечения детей с интраокулярной РБ являлись энуклеация и дистанционная лучевая терапия [4, 5].

Энуклеация всё еще остается актуальным методом лечения детей с запущенными (при наличии вторичной глаукомы, вторичного увеита, гемофтальма, тотальной отслойки сетчатки, мультифокальном росте опухоли), резистентными и рецидивными формами заболевания, когда консервативные мероприятия неэффективны. Следует указать, что, помимо негативных физиологических и психологических эффектов, энуклеация может осложняться развитием хронических местных негативных реакций, в том числе связанных с орбитальной эндоимплантацией: истончением конъюнктивы (3,2–8,3 %), конъюнктивальными кистами (3,2–6 %), выделениями из орбиты (6–21 %), реакцией окружающих тканей на инородное тело (5,4 %), симплектароном (3 %), дефицитом конъюнктивы (10 %), птозом (10,5–23,5 %), постоянной болью (2–6 %), дислокацией имплантата и/или его миграцией (11 %), эрозией (0,8–36,8 %), первичной или вторичной инфекцией (0,4–5,8 %) и экстррузией имплантата (1,9–50 %) [6–11].

Внедрение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в протокол лечения ретинобластомы по-

зволило обеспечить сохранение глазного яблока в 60 % случаев [12]. Лучевая терапия при ретинобластоме является компонентом комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и фотокоагуляцию. Однако, как и хирургическое лечение, дистанционная лучевая терапия может сопровождаться развитием значимых побочных эффектов, таких как ксерофтальмия, катаракта (до 50 %), ретинопатия и кератопатия (17 %), а также приводить к нарушению развития мягких и костных тканей орбиты и, зачастую, к потере зрения [12–14]. Наряду с этим проведение дистанционной лучевой терапии способствует развитию вторичных злокачественных новообразований орбиты [15–17].

Брахитерапия (БТ) является методом контактного локального облучения опухоли с использованием радиоактивных пластинок, которые подводятся к склере под проекцию основания РБ. Используются аппликаторы ^{125}I и аппликаторы $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Ro}$) [18–20]. Данный метод применяется как при первичных, так и при рецидивных интраокулярных формах РБ, однако его применение ограничено размерами опухоли и наличием опухолевых отсеков – показаниями служат единичные опухоли диаметром менее 18 мм и толщиной меньше 10 мм, при этом диск зрительного нерва должен быть свободен, а также должны отсутствовать опухолевые отсеки в стекловидном теле.

В последнее десятилетие на смену высокотравматичным и органонуносящим методикам пришло органосохраняющее лечение, которое включает в себя комбинацию хирургических, лекарственных и лучевых методов [18–21]. С начала 90-х гг. XX века для достижения редукции опухоли внутри глаза, с предотвращением экстраокулярного распространения, и подготовки к локальным видам лечения стали широко использовать в качестве первой линии системную неoadъювантную ПХТ. Хорошо зарекомендовал себя режим винкристин + этопозид + карбоплатин VEC, разработанный С. Shields et al. (США). Основной целью данного протокола является хеморедукция (уменьшение размеров и объема опухоли), что позволяет в дальнейшем приступить к методам локальной деструкции [17, 22]. Наряду с достаточно высокой эффективностью хеморедукции применение ПХТ не лишено тяжелых общих побочных реакций [15]. Системная химиотерапия с использованием лекарственных средств, таких как винкристин, циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, по данным А.Е. Rizzuti et al., вызывает панцитопению в 100 % случаев с показаниями к госпитализации, трансфузии эритроцитарной массы в 60 % и тромбоцитопении – в 48 % случаев, а также к проведению массивной антибактериальной терапии по поводу нейтропении у 50 % и сопутствующей инфекции – у 44 % пациентов [23]. Системное применение карбоплатина влияет на снижение слуха, что, по

данным некоторых авторов, составляет 5–12 % [24]. Этопозид повышает риск развития лейкоза [25]. Помимо этого, применение только системной химиотерапии не приводит к полной резорбции опухоли, что требует проведения дополнительного локального воздействия [26, 27].

Имеются отдельные сообщения об успешном лечении опухолей небольшого размера с использованием криотерапии, термотерапии, лазеротерапии. Однако авторы признают ограниченность возможностей данных методов в лечении распространенных процессов [18, 19].

Расширение возможностей органосохраняющего лечения детей, больных интраокулярной РБ с неблагоприятными предпосылками к органосохраняющему лечению, возможно за счет повышения биодоступности химиопрепарата при локальном использовании химиотерапии. Существуют несколько способов подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли: селективная внутриартериальная инфузия, интравитреальная, субконъюнктивальная и субтенонная инъекции, а также витреальная хирургия, когда используется интравитреальная иригация химиопрепарата. Большое количество публикаций посвящено интравитреальному введению препаратов (ИВХТ) [28–34]. По мнению авторов, введение лекарств непосредственно в полость глаза является наиболее эффективным способом создания терапевтической концентрации в стекловидном теле и сетчатке глаза. Вместе с тем признается, что такой способ оправдан только в тех случаях, когда другие методы лечения не дают эффекта, а также отмечается массивное поражение стекловидного тела [30]. При этом для интравитреального введения необходимы соответствующий инструментарий и четкое соблюдение техники оперативного вмешательства. Кроме того, инвазивный характер введения препарата может привести к развитию осложнений, к которым относятся эндофтальмит (0,3–1 %), увеит (0,04–1,3 %), отслойка сетчатки (0–0,7 %), разрыв сетчатки (0,04–2,1 %), кровоизлияние в сетчатку (0,3–7,2 %), витреальное кровоизлияние (0–0,6 %), развитие катаракты (0,1–1,4 %) [30, 31, 33, 35, 36].

Таким образом, обзор литературы, касающийся основных аспектов лечения интраокулярной ретинобластомы, свидетельствует о том, что более чем пятидесятилетний период изучения данной проблемы дал обнадеживающие результаты. Вместе с тем существует неопределенность в тактике ведения пациентов, а именно в определении показаний к тому или иному виду лечения. Зачастую они формируются исходя из собственных подходов и возможностей, приверженности той или иной технологии, факторов субъективного характера. Все вышеизложенное диктует необходимость в развитии уже имеющихся наработок и поиске новых способов лечения данных пациентов, основными

задачами которых являются сохранение жизни ребенка, сохранение глазного яблока и сохранение зрения при минимальных осложнениях проводимого лечения. Необходимо создание безопасной и эффективной программы лечения, снижающей токсичность и риск отдаленных последствий, в том числе вторых опухолей. В этой связи большого внимания заслуживает метод селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), который позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей) [37]. Сокращение системной абсорбции делает возможным подведение высоких доз химиопрепарата непосредственно к опухоли, улучшая их биодоступность. В этой связи представляется перспективным изучение возможностей селективной интраартериальной химиотерапии и ее роли при мультидисциплинарном подходе в лечении интраокулярной ретинобластомы у детей.

Селективная интраартериальная химиотерапия при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей

Идея использования интраартериального введения химиопрепарата при ретинобластоме принадлежит Reese et al. (1954), которые предложили осуществлять непосредственные инъекции алкилирующего агента триэтиленмеламина во внутреннюю сонную артерию [38, 39].

В 1990-х годах японские авторы описали способ селективной интраартериальной инфузии мелфалана за счет дистальной окклюзии внутренней сонной артерии баллонным катетером [40, 41]. Японская методика селективной интраартериальной химиотерапии в дальнейшем была усовершенствована американскими коллегами D.H. Abramson et al., которые предложили суперселективное введение химиопрепарата непосредственно в проксимальную часть глазной артерии [42].

Развитие высоких технологий в XXI веке позволило усовершенствовать обе методики и внедрить метод селективной интраартериальной химиотерапии в ведущие офтальмологические клиники. В настоящее время существуют два основных способа интраартериальной доставки лекарственных препаратов к опухоли сетчатки глаза:

1) микрокатетерная техника, которая заключается в суперселективной катетеризации с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата;

2) микробаллонная техника, при выполнении которой с помощью специального баллона-окклюдера производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения

глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга.

Наиболее эффективным химиотерапевтическим средством в лечении ретинобластомы является мелфалан – противоопухолевое средство алкилирующего типа, производное азотистого иприта. Мелфалан в терапевтических дозах при системной терапии высокотоксичен, однако при селективном внутриаартериальном введении благодаря своей высокой эффективности и короткому периоду полувыведения может быть безопасно использован в качестве основного химиотерапевтического агента [37, 43]. При запущенных формах ретинобластомы с обсеменением стекловидного тела описаны случаи совместного введения мелфалана с топотеканом, а также с добавлением карбоплатина, что обосновывает его использование при резистентных и рецидивных формах ретинобластомы, не чувствительных к монотерапии мелфаланом [44]. Дозировка и выбор препаратов для внутриаартериальной химиотерапии определяются врачом-офтальмологом с учётом возраста ребёнка, его веса, а также, в ряде случаев, индивидуальной ангиоархитектоники орбиты.

Возможности селективной интраартериальной химиотерапии при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей

В исследовании S. Suzuki et al. в период с 1987 по 2007 г. 343 больных (408 глаз – 1469 процедур SOAI с использованием 520 мг/м² мелфалана) сообщается, что 65 % глаз у больных группы В сохранены без СХТ и ДЛТ при инициальной SOAI. В 40 % случаев (группа D) и в 30 % (группа E) удалось избежать энуклеации. Степень технического успеха применяемой методики с использованием микробаллона составила 98,8 %. Основными местными осложнениями были синдром вершины орбиты (2 случая) и диффузная атрофия хориоидеи (2 наблюдения). Транзиторный отек периорбитальных тканей и рвота встречались в некоторых случаях [45].

В I/II фазе клинических испытаний D.H. Abramson et al. описали первый опыт применения микрокатетерной методики селективной интраартериальной химиотерапии в глазную артерию с применением мелфалана 10 детям с ИРБ (интраокулярной ретинобластомой), которым была показана энуклеация [42]. Во всех случаях отмечалась значительная регрессия опухолей на сетчатке, очагов роста опухолей в стекловидном теле и в субретинальном пространстве. При этом не возникало никаких системных побочных эффектов (таких как сепсис, анемия, нейтропения).

В 2010 г. вышла статья D.H. Abramson et al. о трехлетнем опыте органосохраняющего лечения 28

глаз с РБ. В среднем проводилось по 3 внутриа- ртериальных инфузии мелфалана на глаз; СХТ и ДЛТ не назначали. Лишь одному пациенту потребова- лась энуклеация глаза в связи с прогрессированием опухоли. Отмечены минимальные локальные по- бочные эффекты в виде потери ресниц на веках, транзиторного отека периорбитальных тканей и гиперемии лица. В нескольких случаях возникла нейтропения, не требующая госпитализации. Ни один ребенок не погиб.

В 2010 г. Shields C. et al. доложили о своем первом опыте СИАХТ при плохом ответе РБ на проведенную СХТ и при отказе родителей от нее или энуклеации у 11 детей. Непосредственные ре- зультаты демонстрировали опухолевую регрессию. В 2014 г. были опубликованы результаты ретро- спективного исследования этих же авторов, в кото- ром у 60 пациентов (70 глаз) с применением метода селективной интраартериальной химиоинфузии в качестве первой линии эффективность дости- гнута при группах В и С в 100 %, при группе D – в 94 %, при группе Е – в 36 %. Полная регрессия опухолевого узла была отмечена в 48 из 51 глаза (94 %), при субретинальных отсевах – в 40 из 42 глаз (95 %), при отсевах в стекловидном теле – в 34 из 39 глаз (87 %) [46]. Период наблюдения за пациентами составил 19 мес. Одному пациенту все же потребовалась энуклеация глаза в связи с прогрессированием опухоли. Жизнеугрожающих осложнений и летальных исходов после проведе- ния СИАХТ не было.

Y.P. Gobin et al. сообщили о применении метода СИАХТ в 95 случаях (глазах) у 78 пациентов с односторонней или двусторонней интраокулярной ретинобластомой при запущенных формах (группы D и E) [43]. Согласно оценке по методу Каплана – Мейера, частота 2-летней ремиссии составила для всех глаз – 70,0 %, для глаз, получивших внутри- артериальную химиотерапию в качестве основ- ного лечения, – 81,7 %, для глаз, неэффективно перенесших предшествующую внутривенную хи- миотерапию и/или наружную лучевую терапию, – 58,4 %. Экстраокулярных осложнений, носивших стойкий характер, не наблюдалось, что позволи- ло заключить о безопасности и эффективности интраартериальной химиотерапии для лечения пациентов с запущенными формами интраокуляр- ной ретинобластомы. С тех пор об использовании внутриа- ртериальной химиотерапии сообщило не- сколько групп исследователей [47–53].

В исследование, проведенное S. Tuncer et al., было включено 26 глаз группы D у 24 пациентов с интраокулярной ретинобластомой, не получавших предварительной терапии, СИАХТ применили в качестве основного метода лечения [47]. В каждую глазную артерию провели в среднем по 3 инфузии (от 2 до 5). Полная регрессия опухоли была до- стигнута в 23 из 24 глаз. В одном случае, несмотря на частичную регрессию опухоли, потребовалась

энуклеация из-за распространения опухоли на рес- ничное тело. Исследователи пришли к заключению о возможности избежать энуклеацию или ДЛТ при применении СИАХТ в качестве основного метода лечения.

S.T. Michaels et al. сообщили о побочных ток- сических явлениях и результатах лечения 19 глаз у 17 пациентов с интраокулярной ретинобласто- мой, которым была проведена СИАХТ в глазную артерию с 2008 по 2013 г. [48]. В 87 случаях в ходе процедуры СИАХТ наблюдались незначительные местные реакции в виде отека периорбитальных мягких тканей и локальной гиперемии кожи, но- сивших транзиторный характер. Были отмечены системные проявления миелосупрессии, которые развивались после процедур с поочередным вве- дением 3 цитостатиков (мелфалан, топотекан, карбоплатин), однако в 11 из 19 случаев удалось сохранить глаза именно благодаря указанному способу лечения.

Имеются сообщения об успешном последова- тельном введении алкилирующего агента в обе глазные артерии одному ребенку в случае двусто- ронней ретинобластомы (тандемная терапия). В результате удалось спасти 116 глаз [49]. При оценке по методу Каплана – Мейера сохранность глаз через 1 год после лечения составила 99,2 %, через 2 и 3 года – 96,9 % и с 4-го по 7-й годы – 94,9 % соответственно. При этом не наблюдалось раз- вития отдаленных метастазов или случаев смерти детей, в среднем, в течение 3,01 года.

В литературе имеются данные о повторном проведении и оценке эффективности СИАХТ с добавлением топотекана (до 1,0 мг) у детей, ранее получавших внутриа- ртериальную химиотерапию с использованием мелфалана (в дозах 5 и 7,5 мг), после которой при динамическом наблюдении был отмечен рецидив опухоли [46]. Проведение повторной «противорецидивной» внутриа- ртериальной химиотерапии с добавлением топотекана способствовало регрессии опухоли в 75 % случаев и позволило сохранить глазное яблоко в 67 %.

M. Chen et al. изучили влияние селективной внутриа- ртериальной химиотерапии на опухоль сетчатки глаза у детей до 3 мес [50]. Средний воз- раст при первой процедуре был 10,4 нед (от 4,9 до 12,9 нед). Всего было проведено 28 процедур. При динамическом наблюдении, которое составило в среднем 28,3 мес (от 9 до 65 мес), была отмечена регрессия опухоли в 12 из 13 глаз. Все пациенты живы, ни у одного из них не выявлено отдаленных метастазов и развития других злокачественных новообразований. Результаты исследования по- зволили сделать вывод, что внутриа- ртериальная химиотерапия как основной метод лечения целе- сообразна и перспективна при ретинобластоме у детей младше 3 мес.

Описан случай выполнения СИАХТ у взрос- лого пациента 32 лет с активной односторонней

ретинобластомой группы D (рецидивировавшей после наружной лучевой терапии). После СИАХТ отмечалась частичная регрессия опухоли, но для полного контроля дополнительно потребовалось выполнение брахитерапии и интравитреальной химиотерапии [51].

Ретроспективно анализируя серию историй болезни, С.Л. Shields et al. сравнили воздействие внутриартериальной химиотерапии до и после интравитреальной химиотерапии [52]. Были обследованы 66 глаз у 66 пациентов с односторонней ретинобластомой, ранее не получавших никакого лечения. В каждом случае использовался мелфалан с подключением, при необходимости, топотекана. Установлено, что использование внутриартериальной химиотерапии в сочетании с интравитреальной химиотерапией (при наличии отсеков опухоли в стекловидном теле) улучшило показатели сохранности глазного яблока в запущенных стадиях ретинобластомы (особенно для глаз группы E – 75 против 27 %).

С.А. Leal-Leal et al. описали опыт сохранения глазного яблока при СИАХТ с применением двух препаратов (мелфалан + топотекан) у 14 детей с единственным глазом [53]. Всем пациентам выполнено по 3 курса СИАХТ в комбинации мелфалана (4 мг) и топотекана (1 мг). В 55 % случаев удалось достичь полной резорбции опухоли и избежать энуклеации. В 3 наблюдениях процедура не проводилась из-за отсутствия контрастирования глазной артерии при диагностической каротидаграфии.

Заключение

Контроль над ретинобластомой является сложным процессом, требующим мультидисциплинарного подхода, сочетающего лекарственные, хирургические и лучевые методы. Основная цель врача сегодня состоит не только в спасении жизни ребенка, но и в сохранении глазного яблока

как функционирующего органа зрения. Анализ результатов различных исследований показывает, что проблема лечения детей с ретинобластомой не является окончательно решенной. Целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии показала многообещающие результаты, в том числе при использовании метода в самостоятельном варианте без системной поддержки. Работы зарубежных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни, однако каждый случай ретинобластомы требует индивидуального подхода. Повышенный интерес к этому виду лечения требует дальнейшего углубленного изучения и систематизации для обеспечения безопасности и повышения эффективности лечения. Вместе с тем внимание авторов в описанных работах концентрируется в основном на непосредственных и отдаленных результатах, однако упускаются вопросы технологического характера, которые напрямую коррелируют с эффективностью каждой процедуры и лечения в целом. Проведение процедуры интраартериальной химиотерапии – не всегда простая задача и может потребовать от интервенционного радиолога гибкого подхода для достижения желаемого результата. Для получения максимального терапевтического эффекта у детей с интраокулярной ретинобластомой необходимы разработка стандартов всех этапов проведения СИАХТ и построение оптимального поэтапного алгоритма с дифференцированным подходом к рентгенохирургической технике и выбором способа инфузии, в том числе у детей с различными вариантами гемодинамического перераспределения кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты. Данный вопрос требует специального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005, 200.
2. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, Classification, and Treatment of Retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Spring; 48 (2): 135–47. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181693670.
3. Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2014; 960.
4. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. *Клиническая офтальмология*; 2003; 1: 15.
5. Саакян С.В. Современные представления о структуре заболеваемости, этиопатогенезе, клиническом течении и лечении ретинобластомы. Избранные лекции по детской офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 83–101.
6. Kashkoul M.B., Beigi B. Late exposure after upper eyelid tarsoconjunctival flap for exposed porous orbital implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004 Nov-Dec; 35 (6): 499–502.
7. Jordanidou V., De Potter P. Porous polyethylene orbital implant in the pediatric population. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3): 425–9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.062.
8. Nolan L.M., O'keefe M., Lanigan B. Hydroxyapatite orbital implant exposure in children. *J AAPOS.* 2003; 7 (5): 345–8. doi: 10.1016/S1091853103001836.
9. Heimann H., Bechrakis N.E., Zepeda L.C., Coupland S.E., Hellmich M., Foerster M.H. Exposure of orbital implants wrapped with polyester-urethane after enucleation for advanced retinoblastoma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2005; 21 (2): 123–8.
10. Chuah C.T., Chee S.P., Fong A.S., Por Y.M., Choo C.T., Luu C., Seah L.L. Integrated hydroxyapatite implant and non-integrated implants in nucleated Asian patients. *Ann Acad Med. Singapore.* 2004; 33 (4): 477–83.
11. Jung S.K., Cho W.K., Paik J.S., Yang S.W. Long-term surgical outcomes of porous polyethylene orbital implants: a review of 314 cases. *Br J Ophthalmol.* 2012 Apr; 96 (4): 494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300132.
12. Ушакова Т.Л., Белкина Б.М., Поляков В.Г., Дурнов Л.А. Подходы к лечению местнораспространенной ретинобластомы у детей. Достижения и перспективы офтальмоонкологии. Материалы региональной научно-практической конференции. М., 2001; 156–158.
13. Филатова И.А. Система хирургической реабилитации пациентов с анофтальмом и постлучевой атрофией тканей орбиты. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 4: 57.
14. Филатова И.А. Эффективность пластики орбиты при постлучевой атрофии в отдаленные сроки после лечения ретинобластомы. 7-й Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. М., 2014; 2: 271–274.
15. Abramson D.H. The Evolution of Treatments for Retinoblastoma. *Retina Today.* Nov/Dec 2010; 56–58.
16. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical

- settings. BMC Ophthalmol. 2014 Sep 9; 14: 110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
17. Rodriguez-Galindo C., Wilson M.W. Retinoblastoma. Springer Science+Business Media, LLC. 2010; 156.
 18. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение. Вестник офтальмологии. 2012; 2: 55–59.
 19. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (2): 41–48.
 20. Яровой А.А., Кривогаз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Горюцова О.В. Эффективность локального лечения мультифокальной ретинобластомы. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 4: 63.
 21. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Поляков В.Г., Горюцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. Офтальмохирургия. 2014; 1: 79–84.
 22. Shields C.L., Palamar M., Sharma P., Ramasubramanian A., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors. Arch Ophthalmol. 2009; 127 (3): 282–290.
 23. Rizzuti A.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? do we know? Arch Ophthalmol. 2008 Jun; 126 (6): 862–5. doi: 10.1001/archophth.126.6.862.
 24. Jehanne M., Lumbroso-Le Rouic L., Davigoni A., Aerts I., Mercier G., Bours D., Desjardins L., Doz F. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. Pediatric Blood Cancer. 2009; 52: 637–43. doi: 10.1002/pbc.21898.
 25. Bayer E., Robinson M.G., Kurcyski T.W. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1998; 105: 79–82.
 26. Gunduz K., Gunalp I., Yalcindag N., Unal E., Tacyildiz N., Erden E., Geyik P.O. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. Ophthalmology. 2004; 111: 1917–1924.
 27. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Unal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013 Sep-Oct; 50 (5): 296–303. doi: 10.3928/01913913-20130730-02.
 28. Boughton B. Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Promising but Controversial. EyeNet. 2013; 31–33.
 29. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A., Soliman S., Podilsky G., Moulin A.P., Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications. Br J Ophthalmol. 2012 Aug; 96 (8): 1078–83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
 30. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. JAMA Ophthalmol. 2014 Mar; 132 (3): 319–25. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.
 31. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipour R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2014 Aug; 132 (8): 936–41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.414.
 32. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2013; 126: 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
 33. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study. Ophthalmology. 2014 Sep; 121 (9): 1810–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.
 34. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
 35. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2013 Feb; 126 (1): 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
 36. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
 37. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011 Nov; 129 (11): 1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
 38. Reese A.B., Hyman G.A., Merriam G.R.Jr., Forrest A.W., Kligerman M.M. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. AMA Arch Ophthalmol. 1954 Apr; 53 (4): 505–13.
 39. Hyman G.A., Reese A.B. Combination therapy of retinoblastoma with triethylene melamine and radiotherapy. J Am Med Assoc 1956; 162: 1368–73.
 40. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol. 2003 Dec; 33 (12): 601–7.
 41. Suzuki S., Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. nt J Clin Oncol. 2004 Feb; 9(1): 1–6.
 42. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. Ophthalmology. 2008 Aug; 115 (8): 1398–404. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
 43. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011 Jun; 129 (6): 732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
 44. Laurie N.A., Gray J.K., Zhang J., Leggas M., Relling M., Egorin M., Stewart C., Dyer M.A. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. Clin Cancer Res. 2005 Oct 15; 11 (20): 7569–78.
 45. Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. Ophthalmology. 2011 Oct; 118 (10): 2081–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
 46. Shields C.L., Say E.A., Pointdujour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. J Fr Ophtalmol. 2015 Jun; 38 (6): 542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
 47. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydin K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: First 4-year experience from a single institution in Turkey. Acta Ophthalmol. 2016 Nov; 94 (7): e644e651. doi: 10.1111/aos.13077.
 48. Michaels S.T., Abruzzo T.A., Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Lane A., Geller J.I. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Jan; 38 (1): 65–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000471.
 49. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., Dunkel I.J., Fabius A.W., Brodie S.E., Mondesire-Crump I., Gobin Y.P. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). PLoS One. 2016 Jun 3; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806.
 50. Chen M., Zhao J., Xia J., Liu Z., Jiang H., Shen G., Li H., Jiang Y., Zhang J. Intra-arterial chemotherapy as primary therapy for retinoblastoma in infants less than 3 months of age: A series of 10 case-studies. PLoS One. 2016 Aug 9; 11 (8): e0160873. doi: 10.1371/journal.pone.0160873.
 51. Magan T., Khoo C.T., Jabbour P.M., Fuller D.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy for adult onset retinoblastoma in a 32-year-old man. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2016 Jul 30; 53: e43–6. doi: 10.3928/01913913-20160722-01.
 52. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2016 Sep 1; 53 (5): 275–84. doi: 10.3928/01913913-20160719-04.
 53. Leal-Leal C.A., Asencio-López L., Higuera-Calleja J., Bernal-Moreno M., Bosch-Canto V., Chávez-Pacheco J., Isaac-Otero G., Beck-Popovic M. Globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. Rev Invest Clin. 2016; 68: 137–42.

Поступила 25.11.17
Принята в печать 12.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Игорь Владимирович Погребняков, врач лаборатории интервенционной радиологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: i.pogr@mail.ru. SPIN-код: 2533-4861.

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

SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY (IAC) IN TREATMENT AT CHILDREN WITH THE INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA

I.V. Pogrebnyakov

Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: i.pogr@mail.ru.

Abstract

Treatment of intraocular retinoblastoma is challenging. It requires a multidisciplinary personalized approach that includes focal treatments, chemotherapy, surgery and radiotherapy. Today, the focus of therapy has shifted to eye preservation with the major aim to save the child's life and to preserve the eyeball as a functioning organ of vision with minimal complications. One of the most promising therapy approaches is selective intra-arterial chemotherapy (IAC), by which a cytostatic agent is given directly into the eye. This treatment modality has been shown to provide survival benefit and improvement of quality of life, reducing toxicity and minimizing side effects.

Key words: retinoblastoma, organ-preserving treatment, selective intra-arterial chemotherapy (IAC), intravitreal chemotherapy

REFERENCES

1. Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinic, diagnosis, treatment). Moscow, 2005. 200. [in Russian]
2. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, Classification, and Treatment of Retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Spring; 48 (2): 135–47. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181693670.
3. Brovkina A.F., Astakhov Yu.S. Guide to Clinical Ophthalmology. Moscow, 2014. 960. [in Russian]
4. Brovkina A.F. Radiation therapy in the treatment of tumors of the organ of vision. *Clinical Ophthalmology.* 2003; 1: 15. [in Russian]
5. Saakyan S.V. Modern ideas about the structure of morbidity, etio-pathogenesis, clinical course and treatment of retinoblastoma. Selected lectures on pediatric ophthalmology. Moscow, 2009: 83–101. [in Russian]
6. Kashkouli M.B., Beigi B. Late exposure after upper eyelid tarsoconjunctival flap for exposed porous orbital implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004 Nov-Dec; 35 (6): 499–502.
7. Iordanidou V., De Potter P. Porous polyethylene orbital implant in the pediatric population. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3): 425–9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.062.
8. Nolan L.M., O'keefe M., Lanigan B. Hydroxyapatite orbital implant exposure in children. *J AAPOS.* 2003; 7 (5): 345–8. doi: 10.1016/S1091853103001836.
9. Heilmann H., Bechrakis N.E., Zepeda L.C., Coupland S.E., Hellmich M., Foerster M.H. Exposure of orbital implants wrapped with polyester-urethane after enucleation for advanced retinoblastoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 21 (2): 123–8.
10. Chuah C.T., Chee S.P., Fong A.S., Por Y.M., Choo C.T., Luu C., Seah L.L. Integrated hydroxyapatite implant and non-integrated implants in nucleated Asian patients. *Ann Acad Med. Singapore.* 2004; 33 (4): 477–83.
11. Jung S.K., Cho W.K., Paik J.S., Yang S.W. Long-term surgical outcomes of porous polyethylene orbital implants: a review of 314 cases. *Br J Ophthalmol.* 2012 Apr; 96 (4): 494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300132.
12. Ushakova T.L., Belkina B.M., Polyakov V.G., Durnov L.A. Approaches to the treatment of locally advanced retinoblastoma in children. Achievements and prospects of ophthalmology. Materials of the regional scientific-practical conference. Moscow. 2001; 156–158. [in Russian]
13. Filatova I.A. System of surgical rehabilitation of patients with anophthalmus and post-radial atrophy of orbital tissues. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014; 4: 57. [in Russian]
14. Filatova I.A. Effectiveness of orbit plastics in post-ray atrophy at a later date after treatment with retinoblastoma. Russian national ophthalmologic forum, the 7th. Collection of scientific works. 2014; 2: 271–274. [in Russian]
15. Abramson D.H. The Evolution of Treatments for Retinoblastoma. *Retina Today.* Nov/Dec 2010; 56–58.
16. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. *BMC Ophthalmol.* 2014 Sep 9; 14: 110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
17. Rodriguez-Galindo C., Wilson M.W. Retinoblastoma. Springer Science+Business Media, LLC. 2010; 156.
18. Saakyan S.V., Tatskov R.A., Myakoshina E.B. Initial retinoblastoma: early diagnosis and combined organ-preserving treatment. *Herald of Ophthalmology.* 2012; 2: 55–59. [in Russian]
19. Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Herald of RONC im. N. N. Blokhina RAMN.* 2011; 22 (2): 41–48. [in Russian]
20. Yarovoy A.A., Krivoviyaz O.S., Ushakova T.L. Effectiveness of local treatment of multifocal retinoblastoma. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014; 4: 63. [in Russian]
21. Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Results of local treatment of retinoblastoma with insufficient effectiveness of polychemotherapy. *Ophthalmic Surgery.* 2014; 1: 79–84. [in Russian]
22. Shields C.L., Palamar M., Sharma P., Ramasubramanian A., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127 (3): 282–290.
23. Rizzuti A.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? do we know? *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun; 126 (6): 862–5. doi: 10.1001/archophth.126.6.862.

24. Jehanne M., Lumbroso-Le Rouic L., Davigoni A., Aerts I., Mercier G., Bours D., Desjardins L., Doz F. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 52: 637–43. doi: 10.1002/pbc.21898.
25. Bayer E., Robinson M.G., Kurcyski T.W. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1998; 105: 79–82.
26. Gunduz K., Gunalp I., Yalcindag N., Unal E., Tacyildiz N., Erden E., Geyik P.O. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1917–1924.
27. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Unal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Sep-Oct; 50 (5): 296–303. doi: 10.3928/01913913-20130730-02.
28. Boughton B. Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Promising but Controversial. *Eyenet*. 2013; 31–33.
29. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A., Soliman S., Podilsky G., Moulin A.P., Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug; 96 (8): 1078–83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
30. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar; 132 (3): 319–25. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.
31. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipour R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Aug; 132 (8): 936–41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.414.
32. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013; 126: 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
33. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep; 121 (9): 1810–7. doi: 10.1016/j.optha.2014.03.028.
34. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
35. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb; 126 (1): 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
36. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
37. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov; 129 (11): 1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
38. Reese A.B., Hyman G.A., Merriam G.R.Jr., Forrest A.W., Kligerman M.M. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954 Apr; 53 (4): 505–13.
39. Hyman G.A., Reese A.B. Combination therapy of retinoblastoma with triethylene melamine and radiotherapy. *J Am Med Assoc* 1956; 162: 1368–73.
40. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec; 33 (12): 601–7.
41. Suzuki S., Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *nt J Clin Oncol*. 2004 Feb; 9(1): 16.
42. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug; 115 (8): 1398–404, 1404.e1. doi: 10.1016/j.optha.2007.12.014.
43. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun; 129 (6): 732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
44. Laurie N.A., Gray J.K., Zhang J., Leggas M., Relling M., Egorin M., Stewart C., Dyer M.A. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 15; 11 (20): 7569–78.
45. Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011 Oct; 118 (10): 2081–7. doi: 10.1016/j.optha.2011.03.013.
46. Shields C.L., Say E.A., Pointdujour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun; 38 (6): 542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
47. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydin K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: First 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov; 94 (7): e644e651. doi: 10.1111/aos.13077.
48. Michaels S.T., Abruzzo T.A., Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Lane A., Geller J.I. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jan; 38 (1): 65–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000471.
49. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., Dunkel I.J., Fabius A.W., Brodie S.E., Mondesire-Crump I., Gobin Y.P. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). *PLoS One*. 2016 Jun 3; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806.
50. Chen M., Zhao J., Xia J., Liu Z., Jiang H., Shen G., Li H., Jiang Y., Zhang J. Intra-arterial chemotherapy as primary therapy for retinoblastoma in infants less than 3 months of age: A series of 10 case-studies. *PLoS One*. 2016 Aug 9; 11 (8): e0160873. doi: 10.1371/journal.pone.0160873.
51. Magan T., Khoo C.T., Jabbour P.M., Fuller D.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy for adult onset retinoblastoma in a 32-year-old man. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Jul 30; 53: e43–6. doi: 10.3928/01913913-20160722-01.
52. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Sep 1; 53 (5): 275–84. doi: 10.3928/01913913-20160719-04.
53. Leal-Leal C.A., Asencio-López L., Higuera-Calleja J., Bernal-Moreno M., Bosch-Canto V., Chávez-Pacheco J., Isaac-Otero G., Beck-Popovic M. Globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. *Rev Invest Clin*. 2016; 68: 137–42.

Received 25.11.17

Accepted 12.12.17

ABOUT THE AUTHOR

Igor V. Pogrebnyakov, MD, Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: i.pogr@mail.ru. SPIN-code: 2533-4861.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Короткий В.Н.* Возможности применения холодной атмосферной плазмы в онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 72–81. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-72-81.
For citation: *Korotky V.N.* Feasibility of using cold atmospheric plasma in the treatment of cancer patients (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 72–81. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-72-81.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Н. Короткий

ФГБУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: vkbknk@gmail.com

Аннотация

Лучевая и фотодинамическая терапия, используемые при противоопухолевом лечении, генерируют только активные формы кислорода. Вместе с тем было показано, что высокие концентрации NO индуцируют апоптоз опухолевых клеток, предполагая, что азотзависимый стресс может быть одним из решающих факторов в противоопухолевой терапии. Холодная атмосферная плазма (САП) представляет собой высокореактивное ионизированное физическое состояние, которое вызывает различные биологические эффекты. Процессы ионизации, диссоциации, возбуждения и рекомбинации атомов и молекул в низкотемпературной плазме (НТП) приводят к образованию большого количества активных форм кислорода и азота. В обзоре представлены результаты исследований, раскрывающих механизм противоопухолевого действия НТП, ее воздействие на различные клеточные линии опухолей, описаны результаты лечения опухолей на моделях животных. Высказываются предложения по применению НТП в терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: холодная атмосферная плазма, злокачественные опухоли, гелий, аргон, азот, смесь гелия и кислорода, воздух.

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния активных форм кислорода и азота (АФКиА) на появление опухолевых клеток, прогрессию опухоли и ее лечение. Механизм действия лучевой терапии и химиотерапии нередко опосредован генерацией АФКиА, действующих непосредственно на опухолевые клетки [1].

Плазма – частично ионизированный газ, содержащий ионы, электроны и незаряженные частицы (атомы, молекулы и радикалы) [2]. Плазма может быть двух типов: горячая и негорячая или низкотемпературная (холодная) атмосферная (НТП), которая в месте контакта имеет температуру ниже 104°F, т.е. комнатную температуру [2]. Для получения НТП используются различные газы (гелий, аргон, азот, смесь гелия и кислорода, воздух) [2, 3]. В зависимости от источника НТП состав и концентрация отдельных компонентов АФКиА различны [2–4].

Процессы ионизации, диссоциации, возбуждения и рекомбинации атомов и молекул в плазме приводят к образованию большого количества активных форм кислорода (АФК): атомарный кислород (O) [5, 6], гидроксил (OH) [7], супероксид (O₂⁻) [8], синглет-дельта кислород (¹O₂) [9] и пере-

киси кислорода (H₂O₂) [10], – и, в зависимости от используемого газа (газовой смеси) и геометрии плазмы, большого количества активных форм азота (АФА): атомарный азот (N) [11], оксид азота (NO) [12], пероксинитрит (ONOO⁻) [13] и других активных форм NO_x-семейства. Известно, что лучевая и фотодинамическая терапия, используемые при противоопухолевом лечении, генерируют только АФК. Вместе с тем было показано, что высокие концентрации NO индуцируют апоптоз опухолевых клеток, предполагая, что азотзависимый стресс может быть одним из решающих факторов в противоопухолевой терапии [14].

Участие АФК в инициации и прогрессии опухоли [15] и их лечебный потенциал [16] внимательно изучаются долгие годы. Угроза малых количеств АФК хорошо переносится любой клеткой и нейтрализуется специальными ферментами, в том числе супероксиддисмутазой и каталазой [17]. Врожденная повышенная метаболическая активность в злокачественных клетках (эффект Варбурга) может представлять собой терапевтическую цель, поскольку опухолевые клетки по существу уже находятся на границе переносимости АФК по сравнению с нормальными клетками [1, 18]. Именно

поэтому в противоопухолевой терапии долгие годы используются различные методики, при которых генерируется большое количество АФК (лучевая и фотодинамическая терапия, некоторые химиопрепараты), что приводит к гибели злокачественных клеток [19–21]. Способность генерировать АФКиА [22] позволяет рассматривать холодную атмосферную плазму как весьма эффективного кандидата в состав противоопухолевой терапии.

Цель исследования – подытожить современные знания о механизмах биологического действия НТП на опухолевые клетки и представить возможные направления клинического применения НТП в составе противоопухолевого лечения.

Воздействие НТП на клетки и ткани – многофазный процесс, который начинается непосредственно при генерации плазмы, за которой следует фаза послесвечения плазмы, приводя к диффузному взаимодействию с жидкостьюподобным слоем или окружением. Жидкую среду можно представить либо лечением культуры клеток в лабораторных экспериментах, либо физиологической жидкостью внутри и вокруг опухоли при клиническом применении НТП. Именно жидкая среда, модифицированная плазмой, влияет на клетки и ткани вокруг нее [23]. Т. Murakami et al. [23] предложили глобальную модель, описывающую этот процесс, вовлекающий более 60 различных активных форм и около 1000 различных реакций. А.М. Hirst et al. [24] схематично представили этот процесс (рис. 1) с приблизительным временным масштабом для

различных явлений в плазме и жидких фазах и последующее биологическое взаимодействие. Результаты дальнейших исследований [6, 11, 25–27] расшифровывают сложный химический процесс на границах газ – жидкость – ткань фаз, что позволяет точнее оценить механизм воздействия НТП на опухолевые клетки.

Биологическое действие НТП на опухолевые клетки исследовалось на различных клеточных линиях (табл. 1–2). М. Vandamme et al. [40] представили результаты одного из первых экспериментов по воздействию НТП на опухоль *in vivo*. Опухолевые клетки U87-Luc глиомы в количестве 4×10^6 клеток в 0,1 мл физиологического раствора были подкожно введены самкам мышей (бестимусные голые мыши Balb/c и C57bl6 мыши). Лечение пульсами НТП (3 раза по 2 мин 100 Гц с интервалами 1 мин) в течение 5 дней было начато, как только опухолевый объем достиг размера $150 \pm 50 \text{ мм}^3$. Авторами показано, что через 24 ч после первого импульса у всех подопытных мышей было отмечено повышение билюминесценции опухоли в 1,3 раза, что может свидетельствовать о повышении активности в опухолевых клетках вследствие эффекта реоксигенации, связанного с большим количеством АФК, что обычно наблюдается при действии малых доз облучения [56, 57]. Подобный эффект повышает чувствительность опухолевых клеток к дальнейшему воздействию, что и было отмечено через 5 дней лечения импульсами НТП, наблюдалось снижение интенсивности билюминесценции на 54–88 %,

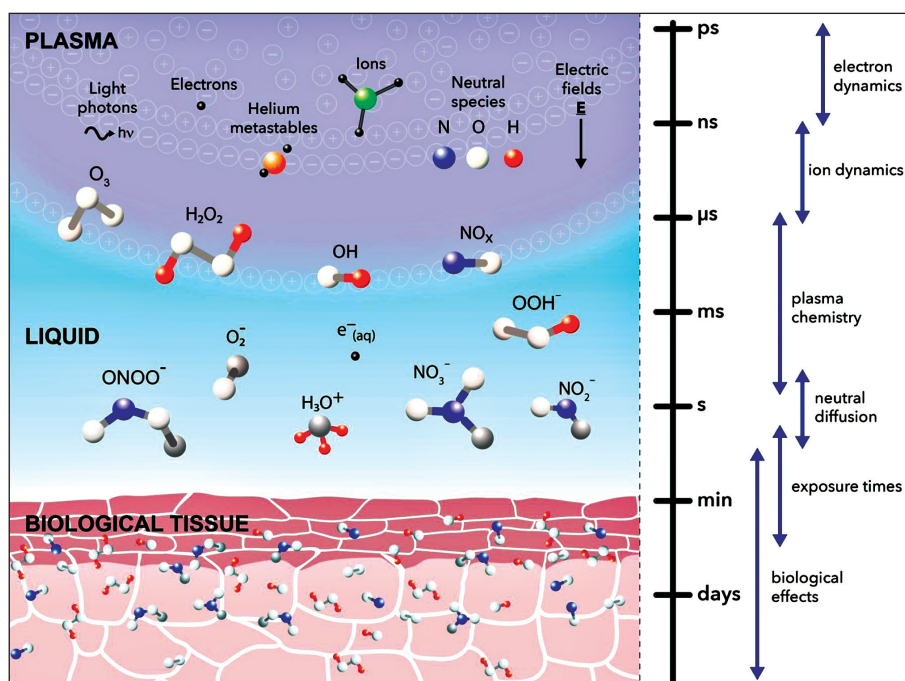


Рис. 1. Схематичное представление многофазного перехода генерированных НТП форм в биологический объект [24]. Показаны основные компоненты плазменной фазы, включая ионы, фотоны и нейтральные частицы, приводящие к генерации различных АФКиА по границе раздела плазма – жидкость и их продвижение и диффузия через произвольный слой биологической ткани. Справа представлены приблизительные временные рамки основных событий на границе плазма – жидкость и биологическое взаимодействие

Таблица 1

Доклиническое исследование биологического действия холодной атмосферной плазмы на опухолевые клетки

Опухоль нежной локализации	Время воздействия	Модель	Исследуемые процессы	Источник
Лимфома	30–480 сек	Клеточная линия моноцитарной лимфомы человека (U937)	Метаболическая активность, жизнеспособность опухолевых клеток и апоптоз	[28]
Рак молочной железы	30, 60 и 120 сек	Клеточная метастатическая линия (MDA-MB-231)	Клеточная пролиферация и миграция	[29]
Рак яичников	2–600 сек	Клеточная линия рака яичника (SKOV3 и HRA)	Клеточная пролиферация и апоптоз	[30]
Рак толстой кишки	1 сек	Клеточная линия рака толстой кишки	Миграция и инвазия	[31]
Рак легких	10 сек	Клеточная линия аденокарциномы легких человека (A549)	Повреждение ДНК и жизнеспособность клеток	[32]
Рак печени	2 мин	Клеточная линия рака печени человека (SK-HEP-1)	Клеточная адгезия	[33]
Карцинома легких	20 сек	Клетки карциномы легких мышей (TC-1)	Апоптоз	[34]
Рак поджелудочной железы	5, 10 и 20 сек	Клеточная линия рака поджелудочной железы (Colo-357 и PaTu8988T) Мышиная клеточная линия (6606DA)	Жизнеспособность клеток и апоптоз	[35]
Плоскоклеточный рак нежной локализации	10, 30 и 45 сек	Клеточные линии плоскоклеточного рака головы и шеи	Жизнеспособность клеток и способность образовывать колонии	[36]
Рак предстательной железы	2–20 мин	PC-3 клетки рака простаты	Жизнеспособность клеток, экспрессия белков, количественное определение оксида азота	[37]
	10 сек	Клеточная линия эпителиального рака простаты человека (LNCaP и PC-3)	Клеточная пролиферация и апоптоз	[38]
Глиома	–	Клеточная линия глиомы человека (U373MG)	Жизнеспособность клеток	[39]
	20 сек в сут 3 дня	U87-Лус глиобластома на бестимусных BALB/c голых и C57bl6 мышках	Температура и противоопухолевый эффект	[40]
	30, 60 и 120 сек	Клеточная линия глиобластомы человека	Жизнеспособность клеток, повреждение ДНК и клеточный цикл	[41]
Глиобластома	60–180 сек	Клеточная линия глиобластомы человека (U87)	Жизнеспособность клеток, клеточный цикл и апоптоз	[42, 43]
	30, 60, 90 и 180 сек	Клеточные линии глиомы (U87, U373, A172), нормальные астроциты человека E6/E7 и эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC)	Жизнеспособность клеток, клеточный цикл и апоптоз	[44]
Нейробластома	0, 30, 60 и 120 сек	Neuro2a клетки нейробластомы мышей	Метаболическая активность и апоптоз	[45]

что сопровождалось уменьшением объема опухоли на 33 %, при этом каких-либо изменений здоровых тканей отмечено не было. Достаточное количество исследований как *in vitro*, так и *in vivo* проведено по изучению действия НТП на меланому [49, 58–65]. Благодаря этим исследованиям удалось детализировать модель апоптотической гибели опухолевых клеток (рис. 2) за счет апоптоза через активацию

сигнальных путей TNF-ASK1, ATM/p53, MAPK [27, 36, 37, 43, 46, 54].

Было зарегистрировано, что АФК генерируются в клетках, подверженных стрессовым состояниям, таким как гипоксия, воздействие химических веществ, УФ-излучения и т. д., которые вызывают повреждение внутриклеточных органелл и мембран, белков, ДНК и липидов, что приводит к гибели

Таблица 2

Механизмы гибели опухолевых клеток под действием холодной атмосферной плазмы

Клеточная линия	Среда	Длительность воздействия	Механизм гибели клеток	Источник
Клеточные линии рака простаты (PC-3 и LNCaP)	Суспензия, объем 500 мкл	10 сек	Апоптоз	[38]
Клеточные линии глиомы (U87, U373, A172)	Адгезированные клетки, 96-лунковая плашка, ~40 % слияния	До 180 сек	Апоптоз / некроз	[44]
Клеточная линия лимфомы (U937)	Адгезированные клетки, плашки 10 см, объем 5 мл	До 480 сек	Апоптоз	[28]
Злокачественные клеточные линии различного происхождения	Адгезированные клетки, плашки 35 мм	30–60 сек, до 10 повторяющихся воздействий	Апоптоз	[12]
Клеточные линии колоректального рака (Caco2, HCT116, SW480, HT29)	Адгезированные клетки в различных многолуночных культуральных плашках	До 30 сек	Апоптоз	[47]
Клеточные линии глиомы и колоректального рака (U87MG-Luc2, HCT-116-Luc2)	Адгезированные клетки, 24-лунковая плашка, объем 500 мкл	До 30 сек	Апоптоз	[48]
Ксенографт глиомы (U87MG-Luc2)	Подкожная опухоль	6 мин ежедневно, последовательно в течение 5 дней	Апоптоз	
Клеточные линии рака головы и шеи (FaDu, SNU1041, SNU899, HN9)	Суспензия, плашки 6 см, объем 3 мл	1 сек при 2 кВ или 4 кВ	Апоптоз	[8]
Ксенографт FaDu	Подкожная опухоль	20 сек ежедневно, последовательно в течение 20 дней	Апоптоз	
Различные клеточные линии меланомы	Адгезированные клетки, различные культуральные плашки без культуральной среды	До 120 сек	Физиологическое старение, апоптоз	[49, 58–65]
Первичные эпителиальные клетки рака предстательной железы	Суспензия, объем 1,5 мл	До 600 сек	Некроз, аутофагия	[10]

клеток путем апоптоза. В последних работах были изучены различные механизмы действия САР в раковых клетках, которые включают: активацию генов белка p53 [66] и p21 CDK ингибитора [67], арест клеточного цикла в фазах G2/М и S [68], опосредованный АФК арест клеточного цикла [48] и апоптоз вследствие дисфункции митохондрий [69, 70]. K. Panngom et al. [71] продемонстрировали снижение активности митохондриальных ферментов и мембранного потенциала митохондрий в опухолевых клетках после воздействия на них НТП. Кроме того, экспериментально было доказано, что НТП может контролировать внутриклеточное содержание АФКиА и перекисей [72]. Основные пути передачи клеточных сигналов и функции белков могут быть нарушены или полностью повреждены в результате сильного и продолжительного нарушения окислительно-восстановительных сигналов под действием НТП [73].

В целом противоопухолевые механизмы воздействия НТП различны: повреждение ДНК

вследствие внутриклеточного накопления АФКиА [46, 50, 74, 75], снижение жизнеспособности и клоногенности клеток [51, 52], снижение пролиферации [38], арест клеточного цикла [53, 54, 76], феномен естественного старения клеток [55] и не-апоптотическая гибель опухолевых клеток [52], причем с дозозависимым эффектом. Ключевыми молекулами противоопухолевого эффекта НТП оказались H_2O_2 и NO [77].

Многими исследователями было показано, что растворы, подвергшиеся воздействию НТП, способны оказывать сходное с прямым воздействием НТП действие на опухолевые клетки [78–81]. Н. Tanaka et al. исследовали действие обработанного НТП раствора Рингера с лактатом на клеточные линии U251SP клетки (клеточная линия глиобластомы человека), MCF10A клетки (клеточная линия эпителиальных клеток грудной железы человека), SiHa клетки (клеточная линия рака шейки матки человека), SK-OV-3 клетки (клеточная линия рака яичников человека) и клеточную линию

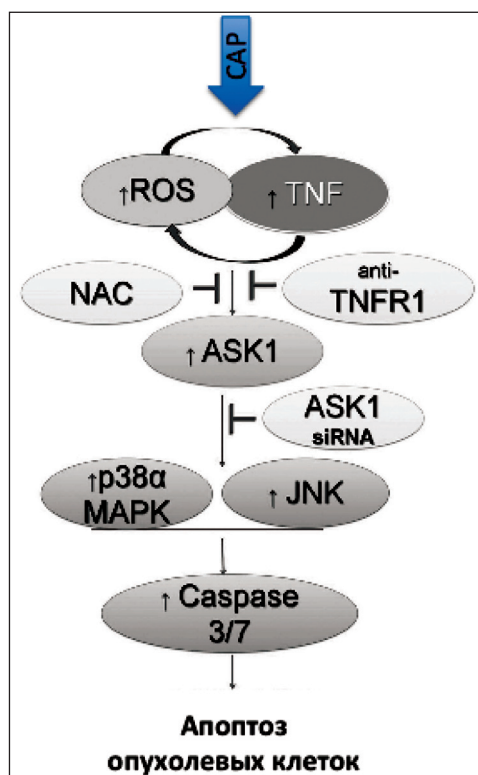


Рис. 2. Модель индукции холодной атмосферной плазмы апоптоза опухолевых клеток [65]. Индуцированная НТП продукция АФК и активация сигнального пути TNF за счет прямого или непрямого взаимодействия клеток, которые приводят к активации сигнального пути ASK1, далее стимуляции p38α MAPK или JNK для последующей индукции Caspase-3/7-зависимого апоптоза опухолевых клеток

человеческих кератиноцитов новорожденного [80]. Исследования показали, что облучение НТП L-лактата, входящего в состав раствора, приводит к образованию большого количества H_2O_2 , что и обеспечивает противоопухолевый эффект как в культуре клеток, так и в эксперименте на модели ксенографных мышей. Вместе с тем под действием НТП из лактата образуются группы, подобные уксусной и пировиноградной кислотам, которые также обладают выраженным противоопухолевым эффектом. Авторы продемонстрировали различную чувствительность опухолевых клеток к обработанному НТП раствору [80].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec; 12 (12): 931–47. doi: 10.1038/nrd4002.
2. Fridman A. *Plasma Chemistry.* Cambridge University Press: Cambridge, 2008. 979.
3. Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 503–533.
4. Короткий В.Н. Низкотемпературная атмосферная плазма в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017; 16 (5): 4–11. doi: 10.17116/klinderma20171654-10.
5. Waskoenig J., Niemi K., Knake N., Graham L.M., Reuter S., Schulz-Von Der Gathen V., Gans T. Atomic oxygen formation in a radiofrequency driven micro-atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2010; 19 (4): 045018.

D. Yan et al. в эксперименте с клеточными линиями глиобластомы (U87MG), аденокарциномы поджелудочной железы (PA-TU-8988T) и аденокарциномы молочной железы (MDA-MB-231) убедительно показали противоопухолевое действие обработанных НТП растворов [81]. Наиболее чувствительными оказались клетки глиобластомы и аденокарциномы поджелудочной железы, причем воздействие на клетки глиобластомы не зависело от разведения обработанных НТП растворов. Различная чувствительность клеточных линий к воздействию обработанных НТП растворов авторы объяснили различиями в количествах АФКиА, образовавшихся в опухолевых клетках в ответ на специфическое окружение, содержащее H_2O_2 .

D. Gümbel et al. высказывают предложение, что интраоперационная обработка НТП непосредственно самой опухоли (остеосаркома, рак желчного пузыря, аденокарцинома простаты) и тканей в зоне ее резекции может послужить основой для улучшения результатов лечения (снижение риска метастазирования, рецидива, инфекции) [82]. Кроме того, выраженная устойчивость к воздействию различных концентраций АФКиА, генерируемых НТП, здоровых клеток по сравнению с опухолевыми делает использование НТП в противоопухолевой терапии перспективным направлением [64, 83].

Заключение

Уровень безрецидивной выживаемости при лечении операбельных злокачественных новообразований зависит, прежде всего, от максимально полного удаления опухоли в пределах здоровых тканей и предотвращения диссеминации опухолевых клеток и контаминации операционной раны. Одной из перспектив применения холодной атмосферной плазмы в онкологии является селективная эрадикация раковых клеток. Основываясь на характеристиках НТП, улучшение локального контроля при минимизации побочных хирургических эффектов можно достичь при интраоперационном воздействии НТП. Необходимо дальнейшее клиническое изучение эффективности применения холодной атмосферной плазмы (НТП) при лечении злокачественных опухолей.

6. Niemi K., O'Connell D., De Oliveira N., Joyeux D., Nahon L., Booth J.P., Gans T. Absolute atomic oxygen and nitrogen densities in radiofrequency driven atmospheric pressure cold plasmas: synchrotron vacuum ultra-violet high-resolution Fourier-transform absorption measurements. *Appl Phys Lett.* 2013; 103 (3): 034102.
7. Xu D., Liu D., Wang B., Chen C., Chen Z., Li D., Yang Y., Chen H., Kong M.G. In situ OH generation from O_2 - and H_2O_2 plays a critical role in plasma-induced cell death. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128205.
8. Kang S.U., Cho J.H., Chang J.W., Shin Y.S., Kim K.I., Park J.K., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Lee K., Kim C.H. Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen-activated protein kinase-dependent mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 13; 5: e1056. doi: 10.1038/cddis.2014.33.
9. Sousa J.S., Niemi K., Cox L.J., Algwari Q.T., Gans T., O'Connell D. Cold atmospheric pressure plasma jets as sources of singlet delta oxygen for biomedical applications. *J Appl Phys.* 2011; 109 (12): 123302–8.

10. Hirst A.M., Simms M.S., Mann V.M., Maitland N.J., O'Connell D., Frame F.M. Low-temperature plasma treatment induces DNA damage leading to necrotic cell death in primary prostate epithelial cells. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28; 112 (9): 1536–45. doi: 10.1038/bjc.2015.113.
11. Wagenaar E., Gans T., O'Connell D., Niemi K. Two-photon absorption laser-induced fluorescence measurements of atomic nitrogen in a radio-frequency atmospheric-pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol*. 2012; 21 (4): 042002.
12. Ma Y., Ha C.S., Hwang S.W., Lee H.J., Kim G.C., Lee K.W., Song K. Nonthermal atmospheric pressure plasma preferentially induces apoptosis in p53-mutated cancer cells by activating ROS stress-response pathways. *PLoS One*. 2014 Apr 23; 9 (4): e91947. doi: 10.1371/journal.pone.0091947.
13. Lukes P., Dolezalova E., Sisrova I., Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxyxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H₂O₂ and HNO₂. *Plasma Sources Sci Technol*. 2014; 23 (1): 015019.
14. Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J Pharm Pharmacol*. 2007; 59 (1): 3–13.
15. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004; 44: 239–67.
16. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat*. 2004; 7 (2): 97–110.
17. Tovmasyan A., Maia C.G., Weimer T., Carballal S., Sampaio R.S., Lieb D., Ghazaryan R., Ivanovic-Burmazovic I., Ferrer-Sueta G., Radi R., Reboucas J.S., Spasojevic I., Benov L., Batinic-Haberle I. A comprehensive evaluation of catalase-like activity of different classes of redox-active therapeutics. *Free Radic Biol Med*. 2015; 86: 308–21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.018.
18. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Jul; 8 (7): 579–91. doi: 10.1038/nrd2803.
19. Yoshida T., Goto S., Kawakatsu M., Urata Y., Li T.S. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res*. 2012; 46 (2): 147–53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
20. Sangeetha P., Das U.N., Koratkar R., Suryaprabha P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radic Biol Med*. 1990; 8 (1): 15–9.
21. Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther*. 2004; 3 (4): 294–300.
22. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys*. 2012; 45 (26): 263001.
23. Murakami T., Niemi K., Gans T., O'Connell D., Graham W.G. Chemical kinetics and reactive species in atmospheric pressure helium-oxygen plasmas with humid-air impurities. *Plasma Sources Sci Technol*. 2013; 22 (1): 015003.
24. Hirst A.M., Frame F.M., Arya M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future. *Tumor Biol*. 2016; 37: 7021–31. doi: 10.1007/s13277-016-4911-7.
25. Babaeva N.Y., Kushner M.J. Reactive fluxes delivered by dielectric barrier discharge filaments to slightly wounded skin. *J Phys D Appl Phys*. 2013; 46 (2): 025401.
26. Chen C., Liu D.X., Liu Z.C., Yang A.J., Chen H.L., Shama G., Kong M.G. A model of plasma-biofilm and plasma-tissue interactions at ambient pressure. *Plasma Chem Plasma Process*. 2014; 34 (3): 403–41.
27. Van Gaens W., Iseni S., Schmidt-Bleker A., Weltmann K., Reuter S., Bogaerts A. Numerical analysis of the effect of nitrogen and oxygen admixtures on the chemistry of an argon plasma jet operating at atmospheric pressure. *New J Phys*. 2015; 17 (3): 033003.
28. Kaushik N., Kumar N., Kim C.H., Kaushik N.K., Choi E.H. Dielectric barrier discharge plasma efficiently delivers an apoptotic response in human monocytic lymphoma. *Plasma Process Polym*. 2014; 11 (12): 1175–87.
29. Wang M., Holmes B., Cheng X., Zhu W., Keidar M., Zhang L.G. Cold atmospheric plasma for selectively ablating metastatic breast cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8: e73741.
30. Iseki S., Nakamura K., Hayashi M., Tanaka H., Kondo H., Kajiyama H., Hori M. Selective killing of ovarian cancer cells through induction of apoptosis by nonequilibrium atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2012; 100: 113702.
31. Kim C.H., Kwon S., Bahn J.H., Lee K., Jun S.I., Rack P.D., Baek S.J. Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (24): 243701.
32. Joh H.M., Choi J.Y., Kim S.J., Chung T.H., Kang T.-H. Effect of additive oxygen gas on cellular response of lung cancer cells induced by atmospheric pressure helium plasma jet. *Sci Rep*. 2014; 4: 6638.
33. Gweon B., Kim M., Bee Kim D., Kim D., Kim H., Jung H., Choe W. Differential responses of human liver cancer and normal cells to atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2011; 99: 063701.
34. Kim J.Y., Ballato J., Foy P., Hawkins T., Wei Y., Li J., Kim S.O. Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. *Biosens Bioelectron*. 2011 Oct 15; 28 (1): 333–8. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.039.
35. Partecke L.L., Evert K., Haugk J., Doering F., Normann L., Diedrich S., Weiss F.U., Evert M., Huebner N.O., Guenther C., Heidecke C.D., Kramer A., Bussiahn R., Weltmann K.D., Pati O., Bender C., von Bernstorff W. Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2012; 12: 473. doi: 10.1186/1471-2407-12-473.
36. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumilinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
37. Gibson A.R., McCarthy H.O., Ali A., O'Connell D., Graham W.G. Interactions of a non-thermal atmospheric pressure plasma effluent with PC-3 prostate cancer cells. *Plasma Process Polym*. 2014; 11: 1142–9.
38. Weiss M., Gümbel D., Hanschmann E.M., Mandelkow R., Gelbrich N., Zimmermann U., Walther R., Ekkernkamp A., Sckell A., Kramer A., Burckhardt M., Lillig C.H., Stope M.B. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015 Jul 1; 10 (7): e0130350. doi: 10.1371/journal.pone.0130350.
39. Conway G.E., Casey A., Milosavljevic V., Liu Y., Howe O., Cullen P.J., Curtin J.F. Non-thermal atmospheric plasma induces ROS-independent cell death in U373MG glioma cells and augments the cytotoxicity of temozolomide. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16; 114 (4): 435–43. doi: 10.1038/bjc.2016.12.
40. Vandamme M., Robert E., Pesnel S., Barbosa E., Dozias S., Sobilo J., Povesle J.M. Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: preliminary results. *Plasma Process Polym*. 2010; 7: 264–73.
41. Köritzer J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013 May 21; 8 (5): e64498. doi: 10.1371/journal.pone.0064498.
42. Cheng X., Murphy W., Recek N., Yan D., Cvelbar U., Vesel A., Sherman J.H. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *J Phys D Appl Phys*. 2014; 47: 335402.
43. Cheng X., Sherman J., Murphy W., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. The effect of tuning cold plasma composition on glioblastoma cell viability. *PLoS One*. 2014 May 30; 9 (5): e98652. doi: 10.1371/journal.pone.0098652.
44. Siu A., Volotskova O., Cheng X., Khalsa S.S., Bian K., Murad F., Keidar M., Sherman J.H. Differential effects of cold atmospheric plasma in the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2015 Jun 17; 10 (6): e0126313. doi: 10.1371/journal.pone.0126313.
45. Walk R.M., Snyder J.A., Srinivasan P., Kirsch J., Diaz S.O., Blanco F.C., Shashurin A., Keidar M., Sandler A.D. Cold atmospheric plasma for the ablative treatment of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2013 Jan; 48 (1): 67–73. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.020.
46. Hirst A.M., Frame F.M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasma causes double-strand break DNA damage in primary epithelial cells cultured from a human prostate tumor. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2014; 42 (10): 2740–1.
47. Ishaq M., Evans M.D., Ostrikov K.K. Atmospheric pressure gas plasma-induced colorectal cancer cell death is mediated by Nox2-ASK1 apoptosis pathways and oxidative stress is mitigated by Srx-Nrf2 antioxidant system. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec; 1843 (12): 2827–37. doi: 10.1016/j.bbamer.2014.08.011.
48. Vandamme M., Robert E., Lerondel S., Sarron V., Ries D., Dozias S., Sobilo J., Gosset D., Kieda C., Legrain B., Povesle J.M., Pape A.L. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer*. 2012; 130 (9): 2185–94. doi: 10.1002/ijc.26252.
49. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
50. Han X., Klas M., Liu Y., Stack M.S., Ptasinaka S. DNA damage in oral cancer cells induced by nitrogen atmospheric pressure plasma jets. *Appl Phys Lett*. 2013; 102 (23): 233703.
51. Wende K., Williams P., Dalluge J., Gaens W.V., Aboubakr H., Bischoff J., von Woedtke T., Goyal S.M., Weltmann K.D., Bogaerts A., Masur K., Brüggemann P.J. Identification of the biologically active liquid chemistry induced by a nonthermal atmospheric pressure plasma jet. *Biointerphases*. 2015; 10 (2): 029518.
52. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumilinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous

cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.

53. Nakai N., Fujita R., Kawano F., Takahashi K., Ohira T., Shibaguchi T., Nakata K., Ohira Y. Retardation of C2C12 myoblast cell proliferation by exposure to low-temperature atmospheric plasma. *J Physiol Sci*. 2014 Sep; 64 (5): 365–75. doi: 10.1007/s12576-014-0328-5.

54. Chang J.W., Kang S.U., Shin Y.S., Kim K.I., Seo S.J., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Baek S.J., Lee K., Kim C.H. Non-thermal atmospheric pressure plasma induces apoptosis in oral cavity squamous cell carcinoma: Involvement of DNA-damage-triggering sub-G(1) arrest via the ATM/p53 pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Mar 1; 545: 133–40. doi: 10.1016/j.abb.2014.01.022.

55. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.

56. Jenkins D.E., Oei Y., Hornig Y.S., Yu S.F., Dusich J., Purchio T., Contag P.R. Bioluminescent imaging (BLI) to improve and refine traditional murine models of tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2003; 20 (8): 733–44.

57. Wachsberger P., Burd R., Dicker A.P. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun; 9 (6): 1957–71.

58. Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., Friedman G. Floating electrode dielectric barrier discharge plasma in air promoting apoptotic behavior in melanoma skin cancer cell lines. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2007; 27 (2): 163–176.

59. Lee H., Shon C., Kim Y., Kim S., Kim G., Kong M. Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma. *New J Phys*. 2009; 11: 115026.

60. Kim G.C., Lee H.J., Shon C.H. The effects of micro-plasma on melanoma (G361) cancer cells. *J Korean Phys Soc*. 2009; 54: 625–32.

61. Zirnheld J., Zucker S., DiSanto T., Berezney R., Etemadi K. Non-Thermal Plasma Needle: Development and Targeting of Melanoma Cells. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38: 948–52.

62. Georgescu N., Lupu A. Tumoral and Normal Cells Treatment With High-Voltage Pulsed Cold Atmospheric Plasma Jets. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38 (8): 1949–55.

63. Sensenig R., Kalghatgi S., Cerchar E., Fridman G., Shereshevsky A., Torabi B., Azizkhan-Clifford J. Retracted article: Non-thermal plasma induces apoptosis in melanoma cells via production of intracellular reactive oxygen species. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39 (2): 674–687. doi: 10.1007/s10439-010-0197-x.

64. Zucker S.N., Zirnheld J., Bagati A., DiSanto T.M., Des Soye B., Wawrzyniak J.A., Etemadi K., Nikiforov M., Berezney R. Preferential induction of apoptotic cell death in melanoma cells as compared with normal keratinocytes using a non-thermal plasma torch. *Cancer Biol Ther*. 2012 Nov; 13 (13): 1299–306. doi: 10.4161/cbt.21787.

65. Ishaq M., Kumar S., Varinli H., Han Z., Rider A., Evans M., Murphy A., Ostrikov K. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2014 May; 25 (9): 1523–31. doi: 10.1091/mbc.E13-10-0590.

66. Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Y., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., Naroditsky B.S., Morfill G.E., Grigoriev A.I., Fortov V.E., Gintsburg A.L., Ermolaeva S.A. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 82–7.

67. Yan X., Zou F., Zhao S., Lu X., He G., Xiong Z., Yang G. On the Mechanism of Plasma Inducing Cell Apoptosis. *IEEE Transact Plasma Sci*. 2010; 38 (9): 2451–7.

68. Volotskova O., Hawley T.S., Stepp M.A., Keidar M. Targeting the cancer cell cycle by cold atmospheric plasma. *Sci Rep*. 2012; 2: 636.

69. Ahn H.J., Kim K.I., Kim G., Moon E., Yang S.S., Lee J.S. Atmospheric-pressure plasma jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e28154.

70. Kim G.J., Kim W., Kim K.T., Lee J.K. DNA damage and mitochondrial dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Appl Phys Lett*. 2010; 96: 021502.

71. Panngom K., Baik K.Y., Nam M.K., Han J.H., Rhim H., Choi E.H. Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e642.

72. Yan X., Xiong Z., Zou F., Zhao S., Lu X., Yang G., Ostrikov K.K. Plasma-Induced Death of HepG2 Cancer Cells: Intracellular Effects of Reactive Species. *Plasma Proc Polymers*. 2012; 9 (1): 59–66.

73. Hanschmann E.M., Lönn M.E., Schütte L.D., Funke M., Godoy J.R., Eitner S., Hudemann C., Lillig C.H. Both thioredoxin 2 and glutaredoxin 2 contribute to the reduction of the mitochondrial 2-Cys peroxiredoxin Prx3. *J Biol Chem*. 2010; 285 (52): 40699–705. doi: 10.1074/jbc.M110.185827.

74. Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., Fridman A., Friedman G., Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16270.

75. Körtzer J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64498.

76. Kim J.Y., Kim S.O., Wei Y., Li J. A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (20): 203701.

77. Bekeschus S., Kolata J., Winterbourn C., Kramer A., Turner R., Weltmann K.D., Masur K. Hydrogen peroxide: A central player in physical plasma-induced oxidative stress in human blood cells. *Free Radic Res*. 2014; 48 (5): 542–9. doi: 10.3109/10715762.2014.892937.

78. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Kajiyama H., Kano H., Hori M. Plasma-Activated Medium Selectively Kills Glioblastoma Brain Tumor Cells by Down-Regulating a Survival Signaling Molecule, AKT Kinase. *Plasma Med*. 2011; 1 (3–4): 265–77.

79. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Controlling plasma stimulated media in cancer treatment application. *Appl Phys Lett*. 2014; 105 (22): 224101.

80. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects. *Sci Rep*. 2016; 6: 36282.

81. Yan D., Cui H., Zhu W., Nourmohammadi N., Milberg J., Zhang L.G., Sherman J.H., Keidar M. The Specific Vulnerabilities of Cancer Cells to the Cold Atmospheric Plasma-Stimulated Solutions. *Sci Rep*. 2017; 7: 4479.

82. Gümbel D., Daeschlein G., Ekkernkamp A., Kramer A., Stope M.B. Cold atmospheric plasma in orthopaedic and urologic tumor therapy. *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Aug 8; 12: Doc10. doi: 10.3205/dgkh000295.

83. Reiazi R., Akbari M.E., Norozi A., Etedadialabadi M. Application of cold atmospheric plasma (CAP) in cancer therapy: a review. *Int J Cancer Manag*. 2017; 10 (3): e8728.

Поступила 1.12.17
Принята в печать 16.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Короткий Владимир Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия). E-mail: vkbknk@gmail.com.

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

FEASIBILITY OF USING COLD ATMOSPHERIC PLASMA IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

V.N. Korotky

N.I. Pirogov Russian National Research Medical Center, Moscow, Russia
1, Ostrovityaninova Str., 117997-Moscow, Russia. E-mail: vkbknk@gmail.com

Abstract

Radiation and photodynamic therapy used in anti-cancer therapy generate only active forms of oxygen. High NO concentrations has been shown to induce apoptosis of tumor cells, suggesting that nitrogen-dependent stress can be one of the decisive factors in anti-cancer therapy. Cold atmospheric plasma (CAP) is a highly reactive ionized physical state that causes various biological effects. The processes of ionization, dissociation, excitation and recombination of atoms and molecules in CAP lead to the formation of a large number of active forms of oxygen and nitrogen. This review presents the results of studies revealing the mechanism of the antitumor effect of CAP, its effect on various tumor cell lines, and the treatment outcomes in animal models. Further studies on using CAP in cancer therapy are required.

Key words: cold atmospheric plasma, malignant tumors, helium, argon, nitrogen, a mixture of helium and oxygen, air.

REFERENCES

1. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec; 12 (12): 931–47. doi: 10.1038/nrd4002.
2. Fridman A. Plasma Chemistry. Cambridge University Press: Cambridge, 2008. 979.
3. Fridman G., Friedman G., Gutsol A., Shekhter A.B., Vasilets V.N., Fridman A. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym.* 2008; 5: 503–533.
4. Korotky V.N. Cold atmospheric plasma in dermatology. *Clinical dermatology and venerology.* 2017; 16 (5): 4–11 doi: 10.17116/klinderma20171654-10. [in Russian]
5. Waskoenig J., Niemi K., Knake N., Graham L.M., Reuter S., Schulz-Von Der Gathen V., Gans T. Atomic oxygen formation in a radiofrequency driven micro-atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2010; 19 (4): 045018.
6. Niemi K., O'Connell D., De Oliveira N., Joyeux D., Nahon L., Booth J.P., Gans T. Absolute atomic oxygen and nitrogen densities in radiofrequency driven atmospheric pressure cold plasmas: synchrotron vacuum ultra-violet high-resolution Fourier-transform absorption measurements. *Appl Phys Lett.* 2013; 103 (3): 034102.
7. Xu D., Liu D., Wang B., Chen C., Chen Z., Li D., Yang Y., Chen H., Kong M.G. In situ OH generation from O₂- and H₂O₂ plays a critical role in plasma-induced cell death. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0128205.
8. Kang S.U., Cho J.H., Chang J.W., Shin Y.S., Kim K.L., Park J.K., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Lee K., Kim C.H. Nonthermal plasma induces head and neck cancer cell death: the potential involvement of mitogen-activated protein kinase-dependent mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 13; 5: e1056. doi: 10.1038/cddis.2014.33.
9. Sousa J.S., Niemi K., Cox L.J., Algwari Q.T., Gans T., O'Connell D. Cold atmospheric pressure plasma jets as sources of singlet delta oxygen for biomedical applications. *J Appl Phys.* 2011; 109 (12): 123302–8.
10. Hirst A.M., Simms M.S., Mann V.M., Maitland N.J., O'Connell D., Frame F.M. Low-temperature plasma treatment induces DNA damage leading to necrotic cell death in primary prostate epithelial cells. *Br J Cancer.* 2015 Apr 28; 112 (9): 1536–45. doi: 10.1038/bjc.2015.113.
11. Wagenaar E., Gans T., O'Connell D., Niemi K. Two-photon absorption laser-induced fluorescence measurements of atomic nitrogen in a radio-frequency atmospheric-pressure plasma jet. *Plasma Sources Sci Technol.* 2012; 21 (4): 042002.
12. Ma Y., Ha C.S., Hwang S.W., Lee H.J., Kim G.C., Lee K.W., Song K. Nonthermal atmospheric pressure plasma preferentially induces apoptosis in p53-mutated cancer cells by activating ROS stress-response pathways. *PLoS One.* 2014 Apr 23; 9 (4): e91947. doi: 10.1371/journal.pone.0091947.
13. Lukes P., Dolezalova E., Sisrova I., Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H₂O₂ and HNO₂. *Plasma Sources Sci Technol.* 2014; 23 (1): 015019.
14. Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59 (1): 3–13.
15. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004; 44: 239–67.
16. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat.* 2004; 7 (2): 97–110.
17. Tovmasyan A., Maia C.G., Weitner T., Carballal S., Sampaio R.S., Lieb D., Ghazaryan R., Ivanovic-Burmazovic I., Ferrer-Sueta G., Radi R., Reboucas J.S., Spasojevic I., Benov L., Batinic-Haberle I. A comprehensive evaluation of catalase-like activity of different classes of redox-active therapeutics. *Free Radic Biol Med.* 2015; 86: 308–21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.018.
18. Trachootham D., Alexandre J., Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov.* 2009 Jul; 8 (7): 579–91. doi: 10.1038/nrd2803.
19. Yoshida T., Goto S., Kawakatsu M., Urata Y., Li T.S. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res.* 2012; 46 (2): 147–53. doi: 10.3109/10715762.2011.645207.
20. Sangeetha P., Das U.N., Koratkar R., Suryaprabha P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radic Biol Med.* 1990; 8 (1): 15–9.
21. Conklin K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3 (4): 294–300.
22. Graves D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. *J Phys D Appl Phys.* 2012; 45 (26): 263001.
23. Murakami T., Niemi K., Gans T., O'Connell D., Graham W.G. Chemical kinetics and reactive species in atmospheric pressure helium-oxygen plasmas with humid-air impurities. *Plasma Sources Sci Technol.* 2013; 22 (1): 015003.
24. Hirst A.M., Frame F.M., Arya M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future. *Tumor Biol.* 2016; 37: 7021–31. doi: 10.1007/s13277-016-4911-7.
25. Babaeva N.Y., Kushner M.J. Reactive fluxes delivered by dielectric barrier discharge filaments to slightly wounded skin. *J Phys D Appl Phys.* 2013; 46 (2): 025401.
26. Chen C., Liu D.X., Liu Z.C., Yang A.J., Chen H.L., Shama G., Kong M.G. A model of plasma-biofilm and plasma-tissue interactions at ambient pressure. *Plasma Chem Plasma Process.* 2014; 34 (3): 403–41.
27. Van Gaens W., Iseni S., Schmidt-Bleker A., Weltmann K., Reuter S., Bogaerts A. Numerical analysis of the effect of nitrogen and oxygen admixtures on the chemistry of an argon plasma jet operating at atmospheric pressure. *New J Phys.* 2015; 17 (3): 033003.
28. Kaushik N., Kumar N., Kim C.H., Kaushik N.K., Choi E.H. Dielectric barrier discharge plasma efficiently delivers an apoptotic response in human monocytic lymphoma. *Plasma Process Polym.* 2014; 11 (12): 1175–87.
29. Wang M., Holmes B., Cheng X., Zhu W., Keidar M., Zhang L.G. Cold atmospheric plasma for selectively ablating metastatic breast cancer cells. *PLoS One.* 2013; 8: e73741.

30. Iseki S., Nakamura K., Hayashi M., Tanaka H., Kondo H., Kajiyama H., Hori M. Selective killing of ovarian cancer cells through induction of apoptosis by nonequilibrium atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2012; 100: 113702.
31. Kim C.H., Kwon S., Bahn J.H., Lee K., Jun S.I., Rack P.D., Baek S.J. Effects of atmospheric nonthermal plasma on invasion of colorectal cancer cells. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (24): 243701.
32. Joh H.M., Choi J.Y., Kim S.J., Chung T.H., Kang T.-H. Effect of additive oxygen gas on cellular response of lung cancer cells induced by atmospheric pressure helium plasma jet. *Sci Rep*. 2014; 4: 6638.
33. Gweon B., Kim M., Bee Kim D., Kim D., Kim H., Jung H., Choe W. Differential responses of human liver cancer and normal cells to atmospheric pressure plasma. *Appl Phys Lett*. 2011; 99: 063701.
34. Kim J.Y., Ballato J., Foy P., Hawkins T., Wei Y., Li J., Kim S.O. Apoptosis of lung carcinoma cells induced by a flexible optical fiber-based cold microplasma. *Biosens Bioelectron*. 2011 Oct 15; 28 (1): 333–8. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.039.
35. Partecke L.I., Evert K., Haugk J., Doering F., Normann L., Diedrich S., Weiss F.U., Evert M., Huebner N.O., Guenther C., Heidecke C.D., Kramer A., Bussiahn R., Weltmann K.D., Pati O., Bender C., von Bernstorff W. Tissue tolerable plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2012; 12: 473. doi: 10.1186/1471-2407-12-473.
36. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumulinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
37. Gibson A.R., McCarthy H.O., Ali A., O'Connell D., Graham W.G. Interactions of a non-thermal atmospheric pressure plasma effluent with PC-3 prostate cancer cells. *Plasma Process Polym*. 2014; 11: 1142–9.
38. Weiss M., Gumbel D., Hanschmann E.M., Mandelkow R., Gelbrich N., Zimmermann U., Walther R., Ekkernkamp A., Sckell A., Kramer A., Burckhardt M., Lillig C.H., Stope M.B. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015 Jul 1; 10 (7): e0130350. doi: 10.1371/journal.pone.0130350.
39. Conway G.E., Casey A., Milosavljevic V., Liu Y., Howe O., Cullen P.J., Curtin J.F. Non-thermal atmospheric plasma induces ROS-independent cell death in U373MG glioma cells and augments the cytotoxicity of temozolomide. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16; 114 (4): 435–43. doi: 10.1038/bjc.2016.12.
40. Vandamme M., Robert E., Pesnel S., Barbosa E., Dozias S., Sobilo J., Pouvesle J.M. Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: preliminary results. *Plasma Process Polym*. 2010; 7: 264–73.
41. Körtinger J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013 May 21; 8 (5): e64498. doi: 10.1371/journal.pone.0064498.
42. Cheng X., Murphy W., Recek N., Yan D., Cvelbar U., Vesel A., Sherman J.H. Synergistic effect of gold nanoparticles and cold plasma on glioblastoma cancer therapy. *J Phys D Appl Phys*. 2014; 47: 335402.
43. Cheng X., Sherman J., Murphy W., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. The effect of tuning cold plasma composition on glioblastoma cell viability. *PLoS One*. 2014 May 30; 9 (5): e98652. doi: 10.1371/journal.pone.0098652.
44. Siu A., Volotskova O., Cheng X., Khalsa S.S., Bian K., Murad F., Keidar M., Sherman J.H. Differential effects of cold atmospheric plasma in the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2015 Jun 17; 10 (6): e0126313. doi: 10.1371/journal.pone.0126313.
45. Walk R.M., Snyder J.A., Srinivasan P., Kirsch J., Diaz S.O., Blanco F.C., Shashurin A., Keidar M., Sandler A.D. Cold atmospheric plasma for the ablative treatment of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2013 Jan; 48 (1): 67–73. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.020.
46. Hirst A.M., Frame F.M., Maitland N.J., O'Connell D. Low temperature plasma causes double-strand break DNA damage in primary epithelial cells cultured from a human prostate tumor. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2014; 42 (10): 2740–1.
47. Ishaq M., Evans M.D., Ostrikov K.K. Atmospheric pressure gas plasma-induced colorectal cancer cell death is mediated by Nox2-ASK1 apoptosis pathways and oxidative stress is mitigated by Srx-Nrf2 anti-oxidant system. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec; 1843 (12): 2827–37. doi: 10.1016/j.bbamer.2014.08.011.
48. Vandamme M., Robert E., Lerondel S., Sarron V., Ries D., Dozias S., Sobilo J., Gosset D., Kieda C., Legrain B., Pouvesle J.M., Pape A.L. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer*. 2012; 130 (9): 2185–94. doi: 10.1002/ijc.26252.
49. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
50. Han X., Klas M., Liu Y., Stack M.S., Ptánska S. DNA damage in oral cancer cells induced by nitrogen atmospheric pressure plasma jets. *Appl Phys Lett*. 2013; 102 (23): 233703.
51. Wende K., Williams P., Dalluge J., Gaens W.V., Aoubakr H., Bischoff J., von Woedtke T., Goyal S.M., Weltmann K.D., Bogaerts A., Masur K., Bruggeman P.J. Identification of the biologically active liquid chemistry induced by a nonthermal atmospheric pressure plasma jet. *Biointerphases*. 2015; 10 (2): 029518.
52. Guerrero-Preston R., Ogawa T., Uemura M., Shumulinsky G., Valle B.L., Pirini F., Ravi R., Sidransky D., Keidar M., Trink B. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2014 Oct; 34 (4): 941–6. doi: 10.3892/ijmm.2014.1849.
53. Nakai N., Fujita R., Kawano F., Takahashi K., Ohira T., Shibaguchi T., Nakata K., Ohira Y. Retardation of C2C12 myoblast cell proliferation by exposure to low-temperature atmospheric plasma. *J Physiol Sci*. 2014 Sep; 64 (5): 365–75. doi: 10.1007/s12576-014-0328-5.
54. Chang J.W., Kang S.U., Shin Y.S., Kim K.I., Seo S.J., Yang S.S., Lee J.S., Moon E., Baek S.J., Lee K., Kim C.H. Non-thermal atmospheric pressure plasma induces apoptosis in oral cavity squamous cell carcinoma: Involvement of DNA-damage-triggering sub-G(1) arrest via the ATM/p53 pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2014 Mar 1; 545: 133–40. doi: 10.1016/j.abb.2014.01.022.
55. Arndt S., Wacker E., Li Y.F., Shimizu T., Thomas H.M., Morfill G.E., Karrer S., Zimmermann J.L., Bosserhoff A.K. Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells. *Exp Dermatol*. 2013 Apr; 22 (4): 284–9. doi: 10.1111/exd.12127.
56. Jenkins D.E., Oei Y., Hornig Y.S., Yu S.F., Dusich J., Purchio T., Contag P.R. Bioluminescent imaging (BLI) to improve and refine traditional murine models of tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2003; 20 (8): 733–44.
57. Wachsbarger P., Burd R., Dicker A.P. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun; 9 (6): 1957–71.
58. Fridman G., Shereshevsky A., Jost M.M., Brooks A.D., Fridman A., Gutsol A., Friedman G. Floating electrode dielectric barrier discharge plasma in air promoting apoptotic behavior in melanoma skin cancer cell lines. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2007; 27 (2): 163–176.
59. Lee H., Shon C., Kim Y., Kim S., Kim G., Kong M. Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma. *New J Phys*. 2009; 11: 115026.
60. Kim G.C., Lee H.J., Shon C.H. The effects of micro-plasma on melanoma (G361) cancer cells. *J Korean Phys Soc*. 2009; 54: 625–32.
61. Zirnheld J., Zucker S., DiSanto T., Berezney R., Etemadi K. Non-Thermal Plasma Needle: Development and Targeting of Melanoma Cells. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38: 948–52.
62. Georgescu N., Lupu A. Tumoral and Normal Cells Treatment With High-Voltage Pulsed Cold Atmospheric Plasma Jets. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010; 38 (8): 1949–55.
63. Sensenig R., Kalghatgi S., Cerchar E., Fridman G., Shereshevsky A., Torabi B., Azizkhan-Clifford J. Retracted article: Non-thermal plasma induces apoptosis in melanoma cells via production of intracellular reactive oxygen species. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39 (2): 674–687. doi: 10.1007/s10439-010-0197-x.
64. Zucker S.N., Zirnheld J., Bagati A., DiSanto T.M., Des Soye B., Wawrzyniak J.A., Etemadi K., Nikiforov M., Berezney R. Preferential induction of apoptotic cell death in melanoma cells as compared with normal keratinocytes using a non-thermal plasma torch. *Cancer Biol Ther*. 2012 Nov; 13 (13): 1299–306. doi: 10.4161/cbt.21787.
65. Ishaq M., Kumar S., Varinli H., Han Z., Rider A., Evans M., Murphy A., Ostrikov K. Atmospheric gas plasma-induced ROS production activates TNF-ASK1 pathway for the induction of melanoma cancer cell apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2014 May; 25 (9): 1523–31. doi: 10.1091/mbc.E13-10-0590.
66. Tuhvatulin A.I., Sysolyatina E.V., Scheblyakov D.V., Logunov D.Y., Vasiliev M.M., Yurova M.A., Danilova M.A., Petrov O.F., Naroditsky B.S., Morfill G.E., Grigoriev A.I., Fortov V.E., Gintsburg A.L., Ermolaeva S.A. Non-thermal Plasma Causes p53-Dependent Apoptosis in Human Colon Carcinoma Cells. *Acta Naturae*. 2012; 4 (3): 82–7.
67. Yan X., Zou F., Zhao S., Lu X., He G., Xiong Z., Yang G. On the Mechanism of Plasma Inducing Cell Apoptosis. *IEEE Transact Plasma Sci*. 2010; 38 (9): 2451–7.
68. Volotskova O., Hawley T.S., Stepp M.A., Keidar M. Targeting the cancer cell cycle by cold atmospheric plasma. *Sci Rep*. 2012; 2: 636.
69. Ahn H.J., Kim K.I., Kim G., Moon E., Yang S.S., Lee J.S. Atmospheric-pressure plasma jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e28154.

70. Kim G.J., Kim W., Kim K.T., Lee J.K. DNA damage and mitochondria dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Appl Phys Lett*. 2010; 96: 021502.
71. Panngom K., Baik K.Y., Nam M.K., Han J.H., Rhim H., Choi E.H. Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e642.
72. Yan X., Xiong Z., Zou F., Zhao S., Lu X., Yang G., Ostrikov K.K. Plasma-Induced Death of HepG2 Cancer Cells: Intracellular Effects of Reactive Species. *Plasma Proc Polymers*. 2012; 9 (1): 59–66.
73. Hanschmann E.M., Lönn M.E., Schütte L.D., Funke M., Godoy J.R., Eitner S., Hudemann C., Lillig C.H. Both thioredoxin 2 and glutaredoxin 2 contribute to the reduction of the mitochondrial 2-Cys peroxiredoxin Prx3. *J Biol Chem*. 2010; 285 (52): 40699–705. doi: 10.1074/jbc.M110.185827.
74. Kalghatgi S., Kelly C.M., Cerchar E., Torabi B., Alekseev O., Friedman A., Friedman G., Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16270.
75. Köritzer J., Boxhammer V., Schäfer A., Shimizu T., Klämpfl T.G., Li Y.F., Welz C., Schwenk-Zieger S., Morfill G.E., Zimmermann J.L., Schlegel J. Restoration of sensitivity in chemo-resistant glioma cells by cold atmospheric plasma. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64498.
76. Kim J.Y., Kim S.O., Wei Y., Li J. A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. *Appl Phys Lett*. 2010; 96 (20): 203701.
77. Bekeschus S., Kolata J., Winterbourn C., Kramer A., Turner R., Weltmann K.D., Masur K. Hydrogen peroxide: A central player in physical plasma-induced oxidative stress in human blood cells. *Free Radic Res*. 2014; 48 (5): 542–9. doi: 10.3109/10715762.2014.892937.
78. Tanaka H., Mizuno M., Ishikawa K., Nakamura K., Kajiyama H., Kano H., Hori M. Plasma-Activated Medium Selectively Kills Glioblastoma Brain Tumor Cells by Down-Regulating a Survival Signaling Molecule, AKT Kinase. *Plasma Med*. 2011; 1 (3–4): 265–77.
79. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Controlling plasma stimulated media in cancer treatment application. *Appl Phys Lett*. 2014; 105 (22): 224101.
80. Yan D., Sherman J.H., Cheng X., Ratovitski E., Canady J., Keidar M. Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects. *Sci Rep*. 2016; 6: 36282.
81. Yan D., Cui H., Zhu W., Nourmohammadi N., Milberg J., Zhang L.G., Sherman J.H., Keidar M. The Specific Vulnerabilities of Cancer Cells to the Cold Atmospheric Plasma-Stimulated Solutions. *Sci Rep*. 2017; 7: 4479.
82. Gumbel D., Daeschlein G., Ekkernkamp A., Kramer A., Stope M.B. Cold atmospheric plasma in orthopaedic and urologic tumor therapy. *GMS Hyg Infect Control*. 2017 Aug 8; 12: Doc10. doi: 10.3205/dgkh000295.
83. Reiazi R., Akbari M.E., Norozi A., Etedadialiabadi M. Application of cold atmospheric plasma (CAP) in cancer therapy: a review. *Int J Cancer Manag*. 2017; 10 (3): e8728.

Received 1.12.17
Accepted 16.01.18

ABOUT THE AUTHOR

Vladimir N. Korotky, MD, PhD, Department of Dermatology and Venerology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical Center (Moscow, Russia). E-mail: vkbnk@gmail.com.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 82–91. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91.

For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Detection of sentinel lymph nodes in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 82–91. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91.

ВЫЯВЛЕНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.И. Чернов¹, И.Г. Синилкин¹

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

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

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

При начальных стадиях рака шейки матки радикальность расширенных операций значительно превосходит необходимую, в связи с чем проводятся исследования, направленные на оценку эффективности органосохраняющих подходов к хирургическому лечению рака шейки матки. С этой проблемой тесно связана проблема оценки диагностической эффективности детекции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) и особенностей лимфатического оттока от шейки матки. Концепция СЛУ особенно актуальна для определения показаний к проведению органосохраняющего либо адъювантного лечения. В обзоре освещены проблемы клинического значения биопсии СЛУ и определения микрометастазов, которые невозможно выявить при помощи традиционных методик. Представлена диагностическая эффективность различных методов введения препаратов для последующей визуализации. В сравнительном аспекте рассматриваются результаты применения радиофармпрепаратов и витальных красителей для детекции СЛУ, а также их сочетанное применение. Представлены отечественные инновационные методики определения сторожевых лимфоузлов.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиофармпрепарат, сторожевой лимфатический узел.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место (5,3 %) в общей структуре онкологической патологии у женщин и 1-е место (21,9 %) в возрастной категории от 15 до 39 лет [1–3]. Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях РШМ позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, не реализовавших ранее репродуктивную функцию. Становится очевидным, что при начальных стадиях опухолевого процесса радикальность расширенных операций значительно превосходит необходимую [4–7]. Высокие показатели выживаемости при начальных стадиях РШМ и значительная доля среди заболевших женщин репродуктивного возраста ставят задачу повышения качества жизни радикально пролеченных больных [8–10]. Предпосылками к разработке методов лечения начального инвазивного рака шейки матки

с сохранением репродуктивной функции явились особенности канцерогенеза, а именно редкость поражения яичников и распространения на тело матки [11–13].

Органосохраняющее лечение инвазивного рака шейки матки

Вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих десятилетий продолжают оставаться в центре внимания. Проблема ранней диагностики РШМ в России не решена, о чем свидетельствуют данные 2008 г. о распределении по стадиям: I–II стадии – 60,4 %, III стадии – 29,5 %, IV стадии – 10,1 %. Тем не менее абсолютное число больных, являющихся потенциальными кандидатами для органосохраняющего лечения, достаточно велико [6, 8, 14]. По мере накопления данных об этиологии и патогенезе РШМ, особенностях его течения и метастазирования изменялись подходы к хирургии

ческому лечению. В последние десятилетия XX в. начали развиваться органосохраняющие методики, направленные на повышение качества жизни и полноценную медико-социальную реабилитацию больных [15–18].

Термин «трахелэктомия» является производным от греческого «trachelos» (шея), в качестве синонима может быть применено определение «цервикэктомия». Подобная операция была впервые предложена румынским гинекологом E. Aburel; в ее ходе, помимо тазовых лимфатических узлов, удаляют шейку и верхнюю часть влагалища, а остальную часть матки сохраняют. Впервые радикальная трахелэктомия была выполнена D. Dargent (Франция) в декабре 1986 г., в 1994 г. он опубликовал данные по группе больных, состоящей из 25 человек [2, 19]. В оригинальном варианте эта операция заключалась в выполнении лапароскопической тазовой лимфаденэктомии с удалением 2/3 шейки матки с влагалищной манжеткой шириной 2 см и параметрэктомией, соответствующей II типу по River (1974). Все этапы трахелэктомии, кроме удаления лимфатических узлов, осуществлялись из влагалищного доступа. После смерти D. Dargent (2005 г.) D. Querleu и M. Roy назвали эту операцию его именем [20, 21].

Позже L. Ungar (Венгрия) разработал технику радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ), объем которой приближается к расширенной экстирпации матки и включает удаление шейки матки с тканями параметрия и манжетой влагалища, а также тазовую лимфаденэктомию [22]. При этом сохраняются воронкотазовые и собственные связки яичников, формируется анастомоз между телом матки и стенкой влагалища. До сегодняшнего дня исследование Ungar является самым большим в мире, в него включено более 100 больных [5, 20].

Потенциально радикальная абдоминальная трахелэктомия разрабатывалась как альтернатива расширенным операциям у пациенток с микроинвазивным и инвазивным РШМ при размерах опухоли до 2 см. Основное отличие РАТ от радикальной гистерэктомии при сопоставимых размерах новообразования заключается в том, что при ней сохраняются тело матки, яичники и маточные трубы [4, 23, 24]. Только в этом случае могут быть соблюдены принципы онкологической радикальности наряду с сохранением фертильности. Также технически возможно выполнение радикальной влагалищной трахелэктомии (РВТ) [11, 25, 26].

Поскольку метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ, важное место при радикальной абдоминальной трахелэктомии уделяется подвздошно-тазовой лимфодиссекции и методам оценки состояния регионарных лимфатических узлов (РЛУ) [1, 16, 27]. При РАТ в первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию со срочным цитологическим

исследованием, по результатам которого определяется дальнейший объем операции. При метастатическом поражении РЛУ объем вмешательства изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах выполняют второй этап РАТ – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки также подтверждают при срочном цитологическом и гистологическом исследовании [5, 8, 28].

Метастазирование при раке шейки матки

Частота поражения регионарных лимфатических узлов при РШМ IA2 стадии составляет 2,8–4,8 %, при РШМ IB стадии – 13,6–15,9 % [2, 22, 29]. Многие авторы подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не дает эффекта у большинства пациенток с начальными стадиями РШМ. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, повышает риск повреждения магистральных сосудов, бедренно-полового нерва, лимфедемы и образования лимфатических кист. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6 %.

Чаще всего метастазы при раке шейки матки обнаруживаются в 6 группах регионарных лимфоузлов: околошеечные (парацервикальные), околوماتочные (параметральные), запираательные, внутренние подвздошные, наружные подвздошные и общие подвздошные РЛУ. Значительно реже наблюдается метастазирование РШМ в околоаортальные и паховые лимфоузлы [4]. Перечисленные группы также могут быть подразделены на три подгруппы: первичная (околошеечные и околوماتочные), промежуточная (наружные и внутренние подвздошные, запираательные) и вторичная подгруппа (общие подвздошные, парааортальные и паховые лимфатические узлы). Определено два основных пути лимфогенного метастазирования. Первый путь: от околошеечных и околوماتочных узлов к наружным подвздошным и запираательным, а затем к парааортальным и значительно реже – к паховым лимфатическим узлам. Второй основной путь: от околошеечных и околوماتочных узлов к внутренним подвздошным, а затем к общим подвздошным и парааортальным лимфоузлам [6, 30]. Распространение раковых клеток может идти как по одному из этих путей, так и по обоим, а также только с одной стороны или билатерально. Кроме того, может наблюдаться ретроградное метастазирование в паховые лимфатические узлы [3, 31]. В большинстве случаев при РШМ сохраняется этапность поражения лимфатического аппарата. Однако многообразие путей лимфооттока, широкие анастомозы отдельных групп лимфатических узлов (ЛУ) между собой, непостоянное функционирование лимфатических сосудов нередко нарушают эту

закономерность и предопределяют вариабельность локализации лимфогенных метастазов [19, 32].

Ведущая роль в оценке распространенности опухолевого процесса и выявлении регионарных метастазов отводится методам лучевой диагностики. УЗИ регионарных лимфатических узлов является наиболее доступным и распространенным методом [3, 33]. По результатам исследования Е.В. Бариновой, в которое были включены 93 больных РШМ, было установлено, что УЗИ является высокоинформативным методом диагностики в определении метастазов в забрюшинных ЛУ: чувствительность метода составляет 90,4 %, специфичность – 95,2 %, точность – 83,9 %. Однако при этом отсутствует возможность адекватной оценки состояния более глубоких ЛУ таза и брюшной полости [33, 34].

Рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются легко воспроизводимыми и достаточно доступными методами лучевой диагностики [12]. Оба метода имеют одинаковые критерии в дифференцировке злокачественности или доброкачественности ЛУ: размер, форма, границы, плотность и количество ЛУ в определенном регионе [6, 35]. Показано, что КТ является лучшим методом в определении участков некроза в лимфатических узлах. Продemonстрировано, что наличие на КТ или МРТ-сканах некротических зон в лимфатических узлах обладает высокой (90 %) прогностической значимостью их злокачественного поражения при РШМ. В ряде исследований было показано, что оценка поражения ЛУ только с помощью КТ-сканов обладает достаточно низкими значениями чувствительности и точности – 43–65 % и 69–90 % соответственно [19, 36].

Перспективным направлением научных исследований представляется использование наночастиц оксида железа. Их внутривенное введение с последующим МР-сканированием дает возможность получить как функциональное, так и морфологическое изображение ЛУ одновременно. Наночастицы достигают ЛУ двумя путями: напрямую – путем транскапиллярного распространения через вены и медуллярный синус, и опосредованно – через межклеточное пространство, откуда через афферентные сосуды частицы попадают в ЛУ. Макрофаги здоровых ЛУ захватывают наночастицы, причем пик фагоцитоза приходится на период 24–36 ч от момента введения. При этом на Т2-взвешенных изображениях сигнал от лимфоузла, который захватил наночастицы оксида железа, становится более слабым. В метастатических ЛУ захвата наночастиц не происходит, соответственно, сигнал от них на Т2-взвешенных изображениях не изменяется. Метод показал своё превосходство в чувствительности перед обычным МР-сканированием – 82–93 % против 38–73 %. Однако различие в специфичности между обычным МР-сканированием и МР-

сканированием с наночастицами оксида железа не было достоверным [2, 22, 37].

В клинической онкологии позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется с 1990-х годов. В отечественной литературе представлено немного работ, посвященных использованию ПЭТ в онкогинекологии [25, 38]. Накопление радиометки в злокачественных очагах определяется способностью опухолевых клеток метаболизировать глюкозу более интенсивно, чем интактные клетки [4]. Однако известно, что при доброкачественных воспалительных заболеваниях способность к метаболизму глюкозы также возрастает. Несмотря на сложность и высокую технологичность метода, точность ПЭТ с ¹⁸ФДГ в качестве радиометки для оценки метастатического поражения ЛУ малого таза при раке шейки матки составляет 73 %, а для парааортальных ЛУ – 86 %. Чувствительность ПЭТ, совмещенного с рентгеновской КТ (ПЭТ–КТ), в диагностике поражения тазовых и парааортальных ЛУ составляет 51 %, при высокой специфичности и точности – 99,4 и 99,7 % соответственно. Однако обнаружено, что ПЭТ не способна определять метастатические очаги в ЛУ <2 мм [4, 19, 39].

Следует признать, что точность диагностики функционального статуса лимфатических узлов является недостаточной. Указанный факт можно объяснить тем, что видимые на лучевых (КТ, МРТ) и ультразвуковых изображениях изменения ЛУ зачастую не позволяют провести диагностическую границу между происходящими метастатическими и доброкачественными перестройками. «Золотым» стандартом в определении статуса РЛУ, в том числе наличия микрометастазов, при злокачественных новообразованиях является морфологическое исследование [17, 25]. В связи с этим биопсия сигнальных лимфоузлов приобретает все большее признание. Европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОRTC) данная методика введена в стандарты хирургического лечения опухолей многих локализаций [16].

Исторические аспекты возникновения и совершенствования концепции «сторожевых» лимфатических узлов

С момента появления концепции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) и до настоящего времени они выявлялись разными методами. Можно назвать следующие:

- 1) контрастная лимфография;
- 2) радионуклидный метод;
- 3) радионуклидно-визуальный метод;
- 4) флуоресцентный метод;
- 5) магнитный метод.

История лимфографии началась более 100 лет назад, когда Sarreу впервые ввел ртуть в кожу трупа с целью изучения топографии кожных лимфатических путей. Лимфосцинтиграфию описали

Sherman, Ter-Pogossian в 1953 г., подтвердив гипотезу Sappey о том, что отток лимфы из органа имеет упорядоченный характер и его можно предсказать [11, 40]. Определение СЛУ как анатомически постоянно расположенного первого ЛУ на пути лимфатического оттока от органа впервые было дано Gould et al. в 1960 г. в работе, посвященной исследованию сторожевых лимфоузлов при опухолях околоушной железы. Они доказали, что лимфатический узел в месте слияния передней и задней лицевых вен является сигнальным в отношении распространения опухоли в лимфоузлы шеи [33, 41].

Однако первые практические исследования были проведены R.M. Cabanas (1970), который сформулировал концепцию исследования сторожевого лимфоузла. Он показал, что первый лимфатический узел, расположенный по ходу путей лимфооттока от опухоли, может содержать метастатические клетки. В исследование были включены 46 больных раком полового члена с размером опухоли T2 и выше. Всем пациентам проводилась непрямая контрастная лимфангиография путем введения красителя непосредственно в мягкие ткани, затем он изучал данные лимфангиограмм, описания лимфаденэктомий и/или результаты патоморфологического исследования [25, 11]. Анатомически СЛУ является частью лимфатической системы на уровне нижней поверхностной эпигастральной вены, теоретически наличие метастазов дальше этого лимфатического узла при отсутствии его поражения маловероятно. В 15 случаях выявлено метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла, что потребовало выполнения лимфаденэктомии. У 12 из 15 больных в остальных лимфатических узлах метастазов не обнаружено. Также было показано, что лимфоотток в подвздошные лимфоузлы осуществляется только через сторожевой узел, таким образом, подвздошные лимфоузлы не могут содержать метастатические клетки при отсутствии метастазов в СЛУ [4, 19].

Следующим этапом в отработке методики биопсии сторожевого лимфатического узла стала работа D. Morton и A.E. Giuliano (1990), которые представили первые результаты клинического исследования применения контрастного метода у больных раком молочной железы, в котором для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов применяли красители Patent blue V, Isosulfan blue (он же Lymphazurin) и Methylene blue. При контрастно-визуальном способе перитуморально вводится специальная краска, например, 1 % раствор изосульфана синего в объеме 5 мл [16, 20]. Не допускается введение красителя непосредственно в опухоль, из-за высокого риска окклюзии лимфатических сосудов в этой зоне, что приведет к получению ложно-отрицательного результата. Происходит прокрашивание СЛУ, которые могут быть визуализированы во время хирургической

операции. Было установлено, что «сторожевые» лимфоузлы окрашиваются через 10–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. В исследовании были включены 174 больные раком молочной железы, из них у 114 (65,5 %) выявлено поражение сторожевого лимфатического узла, при этом у 42 пациенток наблюдалось только изолированное его поражение [16].

Первое сообщение о биопсии СЛУ при раке шейки матки появилось в марте 2000 г. и было основано на материале только 3 пациенток. Синий изосульфан вводили в боковые своды шейки трансвагинально перед гистерэктомией, и СЛУ идентифицировались по окрашиванию во время операции [6, 10]. У всех трех пациенток СЛУ содержал метастазы, тогда как статус остальных узлов был отрицательным. Следующее исследование было проведено в Юго-западном медицинском центре штата Техас у 21 пациентки с РШМ. При интрацервикальном введении синего изосульфана СЛУ удалось идентифицировать у 60 % женщин. Исследователи пришли к выводу, что СЛУ позволяет точно предсказать статус лимфатического коллектора, однако основным препятствием на пути рутинного клинического использования методики является невозможность идентифицировать СЛУ у 40 % пациенток [2, 3]. Аналогично, как и в случае с раком молочной железы и меланомой, применение дополнительных методов лимфографии может улучшить эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов.

В качестве замены изосульфана синего был предложен метиленовый синий. Однако для этого красителя не было проведено ни одного проспективного исследования с целью оценки доли ложноотрицательных результатов. Этот факт в совокупности с наличием весьма выраженных побочных эффектов (боли, эритемы и некроза кожи в месте инъекции, отека легких и выраженных реакций со стороны ЦНС на фоне приема препаратов, влияющих на серотониновую систему головного мозга) так и не позволил метиленовому синему занять ведущие позиции в качестве маркера для выявления СЛУ. Показатели эффективности метода определения СЛУ с использованием красителей весьма разнообразны и зависят от множества факторов, таких как: выбор красителя, уровень владения методикой, размеры опухоли, стадия заболевания, возраст пациентов и т. д. [5, 11]. Однако существуют серьезные противопоказания для использования, более того, в настоящее время Patent Blue V запрещен для применения в некоторых странах, среди них Норвегия, США и Австралия.

J.C. Alex et al. предложили использовать радиоактивный лимфотропный коллоид, способный проникать сквозь стенки лимфатических капилляров. При этом диагностика лимфатических

узлов осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а интраоперационный поиск – при помощи портативного гамма-сканера. Преимуществом метода является то, что можно определять расположение сторожевых лимфатических узлов непосредственно через кожу, при этом идентификация сторожевого лимфатического узла осуществляется по степени накопления в нем РФП, определяемого гамма-счетчиком, а при разрезе тканей можно в любой момент контролировать локализацию узла и направление разреза при помощи портативного гамма-сканера, что стало толчком для развития методики радионуклидной визуализации СЛУ [33]. Исследователи отметили значительные преимущества радиоактивного маркера: меньшая продолжительность процедуры, возможность ее проведения хирургами с минимальным опытом работы в этой области и меньшая инвазивность по сравнению с использованием только синего красителя [19].

Изотоп-ассоциированный метод включает в себя два способа определения «сторожевого» лимфатического узла: обнаружение на коже места проекции сигнального лимфоузла (hot spot) и интраоперационное обнаружение сигнального лимфоузла с помощью ручного гамма-сканера. Для выполнения не прямой обзорной радиоизотопной лимфосцинтиграфии радиофармпрепарат (РФП) вводится парацервикально по 0,1 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответственно 13, 16, 19 и 22 ч условного циферблата, отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм, препарат избирательно проникает в лимфатические капилляры, достигает лимфатических узлов и накапливается в них. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск СЛУ проводятся посредством обзорной скинтиграфии, с использованием стационарного компьютерного гамма-томографа до операции через 18 ч после введения радиофармпрепарата [2, 6].

Для интраоперационной детекции используется портативный гамма-сканер, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и органах пациента [25]. При этом «сторожевым» считается тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышает радиоактивность прочих ЛУ более чем в 3 раза.

Большое значение в выборе радиофармпрепарата играет размер частиц. ^{99m}Tc -серный коллоид имеет размер частиц от 40 до 1000 нм, что обуславливает медленную миграцию от места введения и затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии, в то время как Nanocis[®] и Nanocoll[®] достигают сторожевых лимфатических узлов в

течение 10–15 мин у 97 % больных и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее [8], что делает их более предпочтительными.

В настоящее время в Российской Федерации для выявления СЛУ при злокачественных новообразованиях различной локализации применяется ^{99m}Tc -фитатный коллоид, который производится в России и использовался для сканирования печени и селезенки. Он представляет собой коллоид с размером частиц менее 40 нм, обладающий высокой тропностью к ткани опухоли. С его помощью предполагалось достичь значительного повышения чувствительности метода в отношении именно пораженных СЛУ. X.L. Du et al. в 2011 г. опубликовали исследование, в котором описывался практический опыт определения сторожевых лимфатических узлов у 68 больных РШМ с помощью ^{99m}Tc -фитатного коллоида. Всем пациенткам планировалось проведение радикальной трахелэктомии. В результате проведенного исследования СЛУ были выявлены в 64 (94,1 %) случаях, из них у 8 (11,8 %) были обнаружены метастазы в сторожевые лимфатические узлы. Радикальная трахелэктомия была выполнена 60 пациенткам, из них восемью в последующем удалось забеременеть. Чувствительность и специфичность метода составила 100 %, ложноотрицательных результатов получено не было [19].

Современные пути решения проблемы детекции СЛУ

24 ноября 2014 г. в Европе был одобрен диагностический радиофармпрепарат Лимфосик для выявления лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях. Фармакологическая компания Navidea Biopharmaceuticals Inc. получила от Европейской комиссии регистрационное удостоверение для его инъекционного применения. В США Лимфосик утвержден для определения сторожевых лимфоузлов у пациентов с солидными опухолями, при планируемом удалении лимфоколлекторов. Также этот РФП предназначен для использования при биопсии сигнального лимфоузла с применением ручного гамма-радиометра у пациентов, страдающих плоскоклеточной карциномой полости рта, раком молочной железы или меланомой [6, 11]. Также теоретически данный РФП может применяться для визуализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки [22].

Первые сообщения о применении Лимфосика появились в 2016 г. При сравнении диагностической эффективности двух РФП – отфильтрованной ^{99m}Tc -коллоидной серы и ^{99m}Tc -Tilmanocept (Лимфосик) у 63 больных с меланомой различной локализации было установлено, что Лимфосик превосходит ^{99m}Tc -коллоидную серу по скорости миграции из места введения до сторожевых лимфатических узлов, но уступает в уровне аккумуляции

в СЛУ – 1,5 и 3,5 % соответственно. Количество выявленных СЛУ сопоставимо. Авторами исследования был сделан вывод, что разработанный радиофармпрепарат не превосходит в диагностической эффективности ^{99m}Tc -коллоидную серу [4].

В 2014 г. в Российской Федерации для визуализации СЛУ в Томском НИИ онкологии и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$) [22]. При проведении доклинических исследований радиометрии органов крыс показала, что РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия после подкожной инъекции активно покидает место введения – через 1 ч в нем оставалось около 2/3 препарата от введенной активности. Через 24 ч в подкожном депо сохранялось около половины дозы. Покидая место инъекции, РФП накапливался в аксиллярном лимфатическом узле – через 15 мин после введения средняя аккумуляция индикатора в нем составила 1,19 %. К первому часу исследования среднее накопления РФП в лимфатическом узле достигло 8,6 % и постепенно увеличивалось до 12 % к 24 ч наблюдения. Поступивший через грудной лимфатический проток в кровь РФП весьма активно захватывался почками и выводился с мочой. В почках уровень накопления индикатора возрастал от 2,09 % через 10 мин после инъекции до 4,182 % к 30-й мин и практически на этом уровне сохранялся до 24 ч исследования. В печени и селезенке величина аккумуляции РФП постепенно увеличивалась и достигала 1,790 % и 2,180 % соответственно к 24 ч эксперимента. Следует отметить незначительное содержание РФП в сердце, легких и крови, где регистрировалось менее 1 % от введенной радиоактивности [6, 19].

Таким образом, экспериментальное изучение фармакокинетики радиофармпрепарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов с 15-й мин и до 24 ч после его подкожного введения. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, который превосходит 0,1 %, указанные соотношения (1,5–6,5 %) вполне приемлемы для эффективного интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с использованием исследуемого РФП [3]. Экспериментальное изучение нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ показало, что разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в

лимфатических узлах по сравнению с импортным аналогом, и его практическое применение позволит облегчить интраоперационное выявление СЛУ. Получены первые данные клинического применения разработанного радиофармпрепарата, которые свидетельствуют о высоких показателях чувствительности и специфичности, что позволит выявлять сторожевые лимфатические узлы с высокой эффективностью [25].

В настоящее время для идентификации сторожевых лимфатических узлов используют радионуклидный метод как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. При сравнении предложенных методик можно отметить, что использование радиофармпрепарата эффективнее (88,5 %) по сравнению с использованием синего красителя (83,9 %). Оптимальным является сочетанное использование обеих методик, при этом вероятность обнаружения лимфатических «сторожевых» узлов значительно возрастает (91,4 %) [5]. Следующим шагом в развитии методики биопсии СЛУ является использование флюоресцентной навигации с применением красителя индоцианина зеленого (ICG). Препарат флюоресцирует в близкой области инфракрасного спектра в диапазоне от 700 до 900 нм, который называется «оптическим окном» [8, 16]. При злокачественных новообразованиях тела и шейки матки сторожевые лимфатические узлы при использовании данного метода были выявлены в 95 %, при этом билатеральные СЛУ были обнаружены в 79 % случаев [19].

Новым вариантом определения СЛУ является магнитный метод, основанный на применении в качестве маркера препарата, содержащего оксид железа, и его поиске с помощью интраоперационного магнита. Процедура исследования аналогична таковой при других методах. После введения препарат распространяется по афферентным лимфатическим путям и накапливается в СЛУ. Картирование происходит за счет наличия у раствора магнитных свойств, которые улавливаются детектором и позволяют с высокой точностью выявить места интенсивного накопления препарата. Данный метод не требует наличия специальной радиоизотопной лаборатории, занимает меньше времени и исключает фактор лучевой нагрузки на пациента [5, 11]. Детекция СЛУ может быть проведена хирургом непосредственно в операционной в течение примерно 20 мин. В настоящее время проводится многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности данной методики. По предварительным результатам (декабрь 2013 г.) в исследование включено 160 пациентов с клинически интактными регионарными лимфоузлами, у которых было проведено 170 процедур определения СЛУ. Чувствительность метода составила 95 %, что сопоставимо с результатом в группе с использованием радионуклидного метода – 94,4 %.

Таким образом, выявление СЛУ все более широко используется в онкологической практике. Это связано как с высокой прогностической значимостью состояния лимфоузлов, так и с необходимостью индивидуального подхода к определению объема хирургического вмешательства при злокачественных

новообразованиях. При этом если при раке молочной железы и меланоме эффективность радионуклидного выявления СЛУ хорошо изучена и во многих странах метод входит в медицинские стандарты лечения, то при опухолях других локализаций необходимо проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 27–31.
2. How J., Gotlib W.H., Press J.Z., Abitbol J., Pelms M., Ferenczy A., Probst S., Gotlib R., Brin S., Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun; 137 (3): 436–42. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004.
3. Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R., Gardner G.J., Brown C.L., Sonoda Y., Barakat R.R., Levine D.A., Leitao M.M.Jr. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014 May; 133 (2): 274–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028.
4. Багшиш М.С., Каррам М.К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Лондон: Elsevier Ltd., 2009. 1172.
5. Höckel M., Horn L.C., Tetsch E., Einenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol.* 2012 Apr; 125 (1): 168–74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
6. Katki H.A., Kinney W.K., Fetterman B., Lorey T., Poitras N.E., Cheung L., Demuth F., Schiffman M., Wacholder S., Castle P.E. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011 Jul; 12 (7): 663–72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
7. Mersin H., Yildirim E., Bulut H., Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Mar; 29 (2): 132–8.
8. Воробьева Л.И. Методика проведения лимфосцинтиграфии. СПб., 2010; 23.
9. Oda Y., Todo Y., Hanley S., Hosaka M., Takeda M., Watari H., Kaneuchi M., Kudo M., Sakuragi N. Risk factors for persistent low Bladder Compliance After Radical Hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Jan; 21 (1): 167–72. doi: 10.1097/IGC.0b013e318204c3df.
10. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatikhina O.V., Frolova A.E., Zhou Z., Wang W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: Relationship with tumor invasion and metastasis. *Vopr Onkol.* 2015; 61 (4): 619–23.
11. Kadhodayan S., Hasanadeh M., Treglia G., Azad A., Yousefi Z., Zarifmohmoudi L., Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jan; 41 (1): 1–20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
12. Niikura H., Okamoto S., Otsuki T., Yoshinaga K., Utsunomiya H., Nagase S., Takano T., Ito K., Watanabe M., Yaegashi N. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Sep; 22 (7): 1244–50. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a.
13. Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Aug; 19 (6): 1113–8. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a83d65.
14. Noyes N., Knopman J.M., Long K., Coletta J.M., Abu-Rustum N.R. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2011 Mar; 120 (3): 326–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.09.012.
15. Dabbagh Kakhki V.R., Jangjoo A., Tavassoli A., Asadi M., Sadri K., Fatahi Masoom A., Sadeghi R. Sentinel node mapping for early breast cancer patients using 99mTc-phytate: Single center experience on 165 patients. *J Nucl Med.* 2012; 20 (2): 25–29.
16. Lennox G.K., Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2017 Jan; 144 (1): 16–20. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.337.
17. Mathevet P., Lecuru F., Magaud L., Bouttite F. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. *Gynecol Oncol.* 2017; 145 (1): 2–3.
18. Nishio H., Fujii T., Sugiyama J., Kuji N., Tanaka M., Hamatani T., Miyakoshi K., Minegishi K., Tsuda H., Iwata T., Tanaka K., Fukuchi T., Takehara Y., Yoshimura Y., Aoki D. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod.* 2013 Jul; 28 (7): 1793–8. doi: 10.1093/humrep/det118.
19. Rob L., Robova H., Halaska M.J., Hruza M., Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Jul; 13 (7): 861–70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147.
20. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Ляпунов А.Ю. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). Вопросы онкологии. 2016; 62 (6): 807–811.
21. Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sudo S., Kudo M., Kato H., Sakuragi N. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011 Jun; 16 (3): 238–43. doi: 10.1007/s10147-010-0171-5.
22. Ionescu S., Bratucu E., Straja N.D., Simion L., Marincas M., Prunoiu V., Chitoran E., Rotaru V., Alecu M., Lazar A.M. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Surgical Oncol.* 2016; 42 (9): 158.
23. Lu Q., Zhang Y., Wang S., Guo S., Guo H., Zhang Z., Liu C. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril.* 2014 Mar; 101 (3): 812–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.001.
24. Sun L.T., Ning C.P., Liu Y.J., Wang Z.Z., Wang L.D., Kong X.C., Tian J.W. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol.* 2012 Aug; 81 (8): e888–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025.
25. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Чернов В.И., Тицкая А.А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, 99mTc-Al2O3» для диагностики в онкологии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (6): 26–29.
26. Ramirez P.T., Pareja R., Rendón G.J., Millan C., Frumovitz M., Schmeler K.M. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014 Jan; 132 (1): 254–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004.
27. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2013 May-Jun; (3): 284–91.
28. Plante M., Gregoire J., Renaud M.C., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011 May 1; 121 (2): 290–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345.
29. Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol.* 2015 Dec; 139 (3): 559–67. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076.
30. Onal C., Guler O.C., Reyhan M., Yapar A.F. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 137 (1): 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.542.
31. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2011 May 2; 11: 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
32. Ramirez P.T., Jhingran A., Macapinlac H.A., Euscher E.D., Munsell M.F., Coleman R.L., Soliman P.T., Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramondetta L.M. Laparoscopic extrafemoral para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer.* 2011 May 1; 117 (9): 1928–34. doi: 10.1002/cncr.25739.
33. Karakatsanis A., Christiansen P.M., Fischer L., Hedin C., Pistioli L., Sund M., Daskalakis K. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent

blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157 (2): 281–94.

34. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernysheva A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth NF- κ B proteasome system in endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk).* 2012 May-Jun; 46 (3): 452–60.

35. Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K., Kaneki E., Kawano Y., Hidaka N., Egashira K., Fujita Y., Yahata H., Kato K. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol.* 2017 Apr; 22 (2): 340–346. doi: 10.1007/s10147-016-1059-9.

36. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2–4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May; 25 (4): 722–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000410.

37. Wuntakal R., Papadopoulos A.J., Montalto S.A., Perovic M., Coutts M., Devaja O. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Nov; 25 (9): 1663–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000539.

38. Robova H., Rob L., Halaska M.J., Pluta M., Skapa P. Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? *Curr Oncol Rep.* 2015; 17 (5): 446. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.

39. Rob L., Robova H., Pluta M., Halaska M.J., Hrudá M., Skapa P., Charvat M. Oncologic outcome of less radical surgery versus radical hysterectomy C1 in small early stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 141 (1): 122.

40. Mangler M., Lanowska M., Köhler C., Vercellino F., Schneider A., Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Jan; 24 (1): 130–4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000012.

41. Maneo A., Sideri M., Scambia G., Boveri S., Dell'anna T., Villa M., Parma G., Fagotti A., Fanfani F., Landoni F. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec; 123 (3): 557–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.009.

Поступила 24.07.17

Принята в печать 22.12.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Author ID: 55220758100. Researcher ID: C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-код: 2522-7513.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). Author ID: 7004921120. Researcher ID: C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID: B-6789-2016. Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-код: 6301-3612.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Scopus ID: 6506263379. Researcher ID: C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408. SPIN-код: 7254-3474.

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

DETECTION OF SENTINEL LYMPH NODES IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR INVASIVE CERVICAL CANCER

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, B.I. Chernov¹, I.G. Sinilkin¹

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

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: alacher@list.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia.

E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru²

Abstract

For early stages of cervical cancer, minimally invasive surgery leads to more beneficial outcomes compared to results of more extensive surgery. In this connection, the studies that focus on the assessment of the efficacy of organ-preserving and functionally-sparing approaches to surgical treatment of cervical cancer are of great significance. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the preferred method for assessing pelvic nodal basin status in patients with early stage cervical cancer. The concept of sentinel lymph nodes is especially relevant in cases where the status of lymph nodes is the most important factor in the expediency of performing organ-preserving or adjuvant treatment. The review highlights the problems of the clinical significance of SLN biopsy in detection of metastases that could not be detected using traditional techniques. The diagnostic

effectiveness of various routes of tracer injection for SLN visualization was assessed. The comparative results of the use of radiopharmaceuticals used either alone or in combination with blue dye for identification of SLNs were shown. The innovative technique for SLN detection were presented.

Key words: cervical cancer, radiopharmaceuticals, sentinel lymph nodes.

REFERENCES

1. 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]
2. How J., Gotlieb W.H., Press J.Z., Abitbol J., Pelmus M., Ferenczy A., Probst S., Gotlieb R., Brin S., Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Jun; 137 (3): 436–42. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004.
3. Jewell E.L., Huang J.J., Abu-Rustum N.R., Gardner G.J., Brown C.L., Sonoda Y., Barakat R.R., Levine D.A., Leitao M.M.Jr. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May; 133 (2): 274–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.028.
4. Baggish M.S., Karra M.K. Atlas of pelvic anatomy and gynecological surgery. London: Elsevier Ltd., 2009. 1172. [in Russian]
5. Höckel M., Horn L.C., Tetsch E., Eibenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol*. 2012 Apr; 125 (1): 168–74. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.12.419.
6. Katki H.A., Kinney W.K., Fetterman B., Lorey T., Poitras N.E., Cheung L., Demuth F., Schiffman M., Wacholder S., Castle P.E. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011 Jul; 12 (7): 663–72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
7. Mersin H., Yildirim E., Bulut H., Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Mar; 29 (2): 132–8.
8. Vorobyeva L.I. Methods of carrying out lymphoscintigraphy. Saint Petersburg, 2010; 23. [in Russian]
9. Oda Y., Todo Y., Hanley S., Hosaka M., Takeda M., Watari H., Kaneuchi M., Kudo M., Sakuragi N. Risk factors for persistent low Bladder Compliance After Radical Hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan; 21 (1): 167–72. doi: 10.1097/IGC.0b013e318204c3df.
10. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatokhina O.V., Frolova A.E., Zhou Z., Wang W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: Relationship with tumor invasion and metastasis. *Vopr Onkol*. 2015; 61 (4): 619–23.
11. Kadkhodayan S., Hasanadeh M., Treglia G., Azad A., Yousefi Z., Zarifmahmoudi L., Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan; 41 (1): 1–20. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
12. Niikura H., Okamoto S., Otsuki T., Yoshinaga K., Utsunomiya H., Nagase S., Takano T., Ito K., Watanabe M., Yaegashi N. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep; 22 (7): 1244–50. doi: 10.1097/IGC.0b013e318263f06a.
13. Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Aug; 19 (6): 1113–8. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a83d65.
14. Noyes N., Knopman J.M., Long K., Coletta J.M., Abu-Rustum N.R. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar; 120 (3): 326–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.09.012.
15. Dabbagh Kakhki V.R., Jangjoo A., Tavassoli A., Asadi M., Sadri K., Fatahi Masoom A., Sadeghi R. Sentinel node mapping for early breast cancer patients using 99mTc-phytate: Single center experience on 165 patients. *J Nucl Med*. 2012; 20 (2): 25–29.
16. Lennox G.K., Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017 Jan; 144 (1): 16–20. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.337.
17. Mathevet P., Lecuru F., Magaud L., Boutitie F. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Sentinel 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. *Gynecol Oncol*. 2017; 145 (1): 2–3.
18. Nishio H., Fujii T., Sugiyama J., Kuji N., Tanaka M., Hamatani T., Miyakoshi K., Minegishi K., Tsuda H., Iwata T., Tanaka K., Fukuchi T., Takehara Y., Yoshimura Y., Aoki D. Reproductive and obstetric outcomes after radical abdominal trachelectomy for early-stage cervical cancer in a series of 31 pregnancies. *Hum Reprod*. 2013 Jul; 28 (7): 1793–8. doi: 10.1093/humrep/det118.
19. Rob L., Robova H., Halaska M.J., Hruza M., Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jul; 13 (7): 861–70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147.
20. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Lyapunov A.Yu. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Problems of Oncology*. 2016; 62 (6): 807–811. [in Russian]
21. Ohba Y., Todo Y., Kobayashi N., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sudo S., Kudo M., Kato H., Sakuragi N. Risk factors for lower-limb lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Jun; 16 (3): 238–43. doi: 10.1007/s10147-010-0171-5.
22. Ionescu S., Bratucu E., Straja N.D., Simion L., Marincas M., Prunoiu V., Chitoran E., Rotaru V., Alecu M., Lazar A.M. Recurrence rates after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Surgical Oncol*. 2016; 42 (9): 158.
23. Lu Q., Zhang Y., Wang S., Guo S., Guo H., Zhang Z., Liu C. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril*. 2014 Mar; 101 (3): 812–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.001.
24. Sun L.T., Ning C.P., Liu Y.J., Wang Z.Z., Wang L.D., Kong X.C., Tian J.W. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? *Eur J Radiol*. 2012 Aug; 81 (8): e888–92. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.025.
25. Varlamova N.V., Skuridin V.S., Nesterov E.A., Chernov V.I., Titskaya A.A. Studying Acute Toxicity of New Radiopharmaceutical 99mTc-Al2O3 Nanocolloids for Oncological Diagnostics. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015; 78 (6): 26–29. [in Russian]
26. Ramirez P.T., Pareja R., Rendón G.J., Millan C., Frumovitz M., Schmeler K.M. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014 Jan; 132 (1): 254–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.09.004.
27. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. 2013 May-Jun; (3): 284–91.
28. Plante M., Gregoire J., Renaud M.C., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1; 121 (2): 290–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345.
29. Tax C., Rovers M.M., de Graaf C., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol*. 2015 Dec; 139 (3): 559–67. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.076.
30. Onal C., Guler O.C., Reyhan M., Yapar A.F. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr; 137 (1): 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.542.
31. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2011 May 2; 11: 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
32. Ramirez P.T., Jhingran A., Macapinlac H.A., Euscher E.D., Munsell M.F., Coleman R.L., Soliman P.T., Schmeler K.M., Frumovitz M., Ramondetta L.M. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer*. 2011 May 1; 117 (9): 1928–34. doi: 10.1002/cncr.25739.
33. Karakatsanis A., Christiansen P.M., Fischer L., Hedin C., Pistoli L., Sund M., Daskalakis K. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157 (2): 281–94.

34. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernysheva A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth NF- κ B proteasome system in endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk)*. 2012 May-Jun; 46 (3): 452–60.
35. Okugawa K., Kobayashi H., Sonoda K., Kaneki E., Kawano Y., Hidaka N., Egashira K., Fujita Y., Yahata H., Kato K. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017 Apr; 22 (2): 340–346. doi: 10.1007/s10147-016-1059-9.
36. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2–4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May; 25 (4): 722–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000410.
37. Wuntakal R., Papadopoulos A.J., Montalto S.A., Perovic M., Coutts M., Devaja O. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Nov; 25 (9): 1663–8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000539.
38. Robova H., Rob L., Halaska M.J., Pluta M., Skapa P. Review of Neoadjuvant Chemotherapy and Trachelectomy: Which Cervical Cancer Patients Would Be Suitable for Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Sparing Surgery? *Curr Oncol Rep*. 2015; 17 (5): 446. doi: 10.1007/s11912-015-0446-0.
39. Rob L., Robova H., Pluta M., Halaska M.J., Hrudá M., Skapa P., Charvat M. Oncologic outcome of less radical surgery versus radical hysterectomy C1 in small early stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 141 (1): 122.
40. Mangler M., Lanowska M., Köhler C., Vercellino F., Schneider A., Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jan; 24 (1): 130–4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000012.
41. Maneo A., Sideri M., Scambia G., Boveri S., Dell'anna T., Villa M., Parma G., Fagotti A., Fanfani F., Landoni F. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec; 123 (3): 557–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.009.

Received 27.07.17

Accepted 22.12.17

ABOUT THE AUTHORS

Alyena L. Chernyshova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID Scopus: 55220758100. Researcher ID: C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811. SPIN-code: 2522-7513.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. Author ID: 7004921120. Researcher ID: C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

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@tnimc.ru. Researcher ID: B-6789-2016. Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546. SPIN-code: 6301-3612.

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. Scopus ID: 6506263379. Researcher ID: C-9282-2012. ORCID: 0000-0001-6351-6408. SPIN-code: 7254-3474.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., Бухалова В.А.* Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 92–98. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98.

For citation: *Akhmetzyanov F.SH., Egorov V.I., Valeev A.I., Bukhalova V.A.* Management of colorectal anastomotic leak: is it possible to save anastomosis? 2018; 17 (1): 92–98. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98.

ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА: ВОЗМОЖНО ЛИ СОХРАНИТЬ АНАСТОМОЗ?

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, В.И. Егоров^{1,2}, А.И. Валеев¹, В.А. Бухалова¹

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Казань, Россия¹

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: drvasiliy21@gmail.com¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, г. Казань, Россия²

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29. E-mail: drvasiliy21@gmail.com²

Аннотация

При низких и ультранизких резекциях прямой кишки одним из частых и грозных осложнений является несостоятельность колоректального анастомоза (НКРА). Попытки разрешения данного осложнения в конечном итоге приводят к формированию кишечной стомы. Важной задачей является сохранение колоректального анастомоза, так как в случае его разъединения более чем у 50 % больных кишечная стома будет носить постоянный характер. В представленном обзоре литературы рассматриваются различные варианты лечения НКРА, способствующие разрешению данного осложнения без разъединения анастомоза, а также способы борьбы с пресакральными пазухами, образующимися после тотальной мезоректумэктомии, и методиками их дренирования, эффективность эндоскопических способов укрепления анастомоза. Методы, не приводящие к разъединению анастомоза, являются более предпочтительными с позиции улучшения качества жизни пациентов и дальнейшего прогноза.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение, несостоятельность швов колоректального анастомоза, эндоскопическое стентирование, эндоскопическое клипирование.

Несостоятельность колоректального анастомоза (НКРА) является нерешенной проблемой хирургии колоректального рака. Этот вид хирургических осложнений сопровождается высокой смертностью. На фоне успешного изучения факторов риска, возможностей прогнозирования послеоперационных осложнений частота НКРА достигает 24 % [1–5]. Данные литературы по влиянию возраста, сопутствующих заболеваний, избыточной массы тела, алиментарной недостаточности, осложненного течения опухоли, превентивной кишечной стомы, предоперационного химиолучевого лечения, интраоперационной кровопотери на риск развития НКРА чрезвычайно дискуссионны [6–16]. Основными и предопределяющими факторами риска развития НКРА является тотальная мезоректумэктомия (ТМЕ) при раке средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки (ПК), высота расположения анастомоза от ануса [17, 18]. Для снижения количества и качества осложнений, опосредованных НКРА, формируют превентивные

кишечные стомы, частота которых достигает до 100 % после операций с ТМЕ [19, 20].

Проблема формирования патологических пресакральных полостей и способы их дренирования

В случае выполнения операции в объеме ТМЕ в полости малого таза образуется большая полость, где при развитии недостаточности анастомоза накапливается патологическое содержимое, что при отсутствии адекватного дренирования приводит к развитию абсцессов и флегмоны малого таза, а сама полость может стать хроническим пресакральным синусом, и его лечение становится серьезной клинической проблемой [21, 22]. Уменьшение размеров свободной полости малого таза после ТМЕ достигается после формирования неоректума, тампонирующего большим сальником [23, 24].

Методы борьбы с патологическими полостями в малом тазу условно можно разделить на интраоперационные (дренажи устанавливаются во время

первой операции) и постоперационные (применяемые при возникновении НКРА). Для дренирования полости малого таза после низких и ультранизких внутрибрюшных резекций прямой кишки прибегают к так называемому промежностному способу установки дренажей. В случаях развития НКРА проводят промывание пресакрального пространства антисептическими растворами. Эффективность промежностного дренирования полости малого таза не подлежат сомнению [25, 26].

Высокую эффективность дренирования полости малого таза доказал метод аспирационного забрюшинного дренирования с использованием двухпросветных дренажей, которые устанавливаются через переднюю брюшную стенку. У большинства пациентов с НКРА после внутрибрюшной резекции прямой кишки с ТМЕ удалось разрешить данное осложнение, не прибегая к повторному оперативному вмешательству и формированию кишечной стомы [27].

Одним из самых распространенных способов борьбы с сакральными пазухами и НКРА является использование губки «Endo-sponge», которое первым описал R. Weidenhagen в 2008 г. [28]. G. Strangio et al. для борьбы с пресакральной полостью при НКРА успешно применили «Endo-sponge». После эндоскопической оценки дефекта в анастомозе и полости малого таза проводилась ее санация растворами антисептиков, после чего трансанально устанавливалась губка, которая предварительно была отмоделирована соответственно размерам полости, и подключался вакуум-дренаж с разрешением 150 мм рт. ст. Губка менялась каждые 48–72 ч. Процедура повторялась до уменьшения размеров полости менее 1 см, при отсутствии абсцессов и явлений интоксикации больные наблюдались амбулаторно. Метод был применен в 25 случаях, максимальный срок лечения составил 53 дня, при медиане 16 дней, эффективность лечения – 88 % [29]. Применение данного способа анализировалось многими исследователями (табл. 1), его эффективность колеблется в пределах от 25 до 100 %, формирование кишечных стом осуществлено в 20–100 % случаев [30–34].

B.T. Swain et al. для лечения хронических пресакральных пазух применяли фибриновый клей Tisseel®, который вводился в параанастомическую область до полного его заполнения в со-

четании с антибиотикотерапией. Эффективность метода составила 71,4 % [35].

Широкое применение получило чрескожное дренирование затеков в полости малого таза, образующихся при недостаточности колоректального анастомоза. В основном методика осуществляется трансперинеальным доступом под ультразвуковым или рентгенологическим контролем с последующим промыванием антисептическими растворами. Ее применение позволяет добиться эффективного контроля над очагами инфекции [36, 37].

Методы лечения несостоятельности швов колоректального анастомоза

Ключевую роль при выборе метода лечения НКРА играет отношение колоректального анастомоза к брюшине и особенности клинического течения данного осложнения. Одним из главных вопросов, который приходится решать хирургам, является сохранение анастомоза или его разобщение. При расположении колоректального анастомоза в брюшной полости основным методом лечения НКРА является разъединение анастомоза с санацией брюшной полости и формированием кишечной стомы [38]. При забрюшинном анастомозе единой точки зрения на тактику лечения НКРА нет.

Описаны различные способы консервативного лечения НКРА. В частности, предложен способ промывания отключенной кишки антисептиком, в результате чего промывной раствор, попадающий через дефект в анастомозе в полость малого таза, выводится по дренажам, установленным к зоне анастомоза и в пресакральное пространство [39–40]. В.Д. Федоровым описан метод ежедневных высоких очистительных клизм, при этом дополнительно проводится промывание пресакрального пространства растворами антисептиков [41]. К.А. Линева у 28,9 % пациентов с НКРА использовал малоинвазивные методики дренирования сформировавшихся абсцессов малого таза и брюшной полости. В полость абсцесса устанавливались аспирационные дренажи (один и более), которые менялись каждые 48–72 ч. На лечение одного пациента расходовалось более 15 дренажей. Длительность дренирования в среднем составила 18 дней [42]. Метод трансанального дренирования с периодическим промыванием антисептическими растворами при НКРА применяется в основном у

Таблица 1

Результаты применения «Endo-sponge» при несостоятельности швов колоректальных анастомозов

Авторы	Эффективность метода	Медиана лечения, дни	Удаление стомы	Осложнения
S. Riss et al. [30]	20/23 (86,9 %)	21 (7–106)	76,5 %	23 % (абсцессы)
N. Nerup et al. [31]	13/13 (100 %)	18 (3–40)	92 %	7,7 % (стриктура анастомоза)
D. Srinivasamurthy et al. [32]	2/8 (25 %)	26 (7–49)	62,5 %	25 % (свищ и установка в брюшную полость)
T. Verlaan et al. [33]	5/5 (100 %)	14 (5–28)	100 %	
A. Arezzo et al. [34]	1/3 (33,3 %)	21	75 %	33,3 % (один свищ)

Таблица 2

Эффективность эндоскопического стентирования при несостоятельности швов колоректальных анастомозов

Авторы	Эффективность	Медиана нахождения стента, дни	Ликвидация колостомы	Осложнения
S.S. Chopra et al. [45]	10/13 (77 %)	105 (8–358)	50%	15,4 %
C.J. Cooper et al. [46]	3/3 (100 %)	45 (40–50)	–	–
C.J. DiMaio et al. [47]	4/5 (80 %)	20 (7–78)	–	20 % (один свищ)
R. Pérez et al. [48]	5/5 (100 %)	14 (8–19)	–	100 %
F. Cereatti et al. [49]	1/5 (20 %)	27 (10–40)	20 %	(миграция стента)

Таблица 3

Эффективность эндоскопического клипирования при несостоятельности швов колоректальных анастомозов

Авторы	Эффективность	Сроки до ликвидации кишечной стомы	Ликвидация колостомы	Осложнения
A. Arezzo et al. [50]	12/14 (86 %)	–	–	М
R. Mennigen et al. [51]	3/3 (100 %)	3 мес	1/3 (33,3 %)	–
H. Kobayashi et al. [52]	2/2 (100 %)	–	1/2 (50 %)	–
Y. Haito-Chavez et al. [53]	48/50 (96 %)	–	–	–

пациентов с ранее сформированными превентивными кишечными стомами, его эффективность превышает 58 % [43, 44].

Эндоскопическое стентирование (табл. 2) также является эффективным методом при НКРА [45–49]. Стенты могут быть изготовлены из различного материала, например, из металла, пластика, биодеградируемых компонентов. Металлические стенты, по данным ряда авторов, оказались менее эффективными по сравнению со стентами из других материалов. Вероятно, это связано с тем, что при установке металлических стентов, как правило, не пользуются средствами дополнительной фиксации, такими как фибриновый клей, цианоакрилат [49]. Для установки ректального стента при НКРА существуют определенные требования: анастомоз должен быть сформирован по типу «конец в конец» и располагаться на уровне ≤ 5 см от ануса [47]. Процедура стентирования может дополняться использованием фибринового клея, клипированием, плазменной коагуляцией [48]. Самым частым осложнением данной методики является миграция стента [49].

Еще одним методом для борьбы с НКРА является эндоскопическое клипирование (табл. 3) краев дефекта анастомоза [50–53]. Могут быть использованы обычные клипсы, которые применяются в эндоскопии для остановки кровотечения, однако ввиду малых размеров их применение ограничено. Имеются специально разработанные клипсы, которые имеют большой захват и повышенную компрессию, их применение ограничено размером дефекта не более 1,5 см [50]. A. Arezzo et al. использовали эндоскопическую систему наложения клипс OTSC у 14 пациентов с несостоятельностью коло-

ректального анастомоза. Эффективность метода составила 86 %. Авторы отнесли к ограничениям применения системы OTSC следующие условия: размер дефекта не более 1,5 см в диаметре, отсутствие стеноза просвета кишки, отсутствие экстралюминарных абсцессов [50]. Y. Haito-Chavez et al. провели ретроспективный анализ эффективности системы OTSC при несостоятельности анастомоза в различных отделах ЖКТ у 188 пациентов. Учитывался тип дефекта (фистула, перфорация) и его локализация (у 50 пациентов дефект находился в нижних отделах ЖКТ). В итоге эффективность методики OTSC составила 96 % [52].

A. Beunis et al. описывают способ трансанального лечения НКРА, который состоит в следующем: после визуализации жестким ректоскопом дефекта в анастомозе производят аккуратное раздувание кишки. Далее водят три эндоскопических порта, с помощью которых визуализируют дефект и ушивают. По мнению авторов, данный метод довольно сложный и во многом зависит от оснащенности операционной, опыта хирурга, клинической картины НКРА [54].

S.S. Chopra et al. [45] приводят результаты лечения НШКРА у 29 пациентов, из них у 13 проводилось малоинвазивное лечение в сочетании с эндоскопическим стентированием, эндолюминальной вакуумной терапией и/или инъекцией фибрина, у 7 сформирована кишечная стома во время релапаротомии. У 9 больных с НКРА во время первой операции была наложена превентивная кишечная стома. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на эффект комплексного малоинвазивного и консервативного лечения, его в большинстве случаев необходимо дополнять формированием кишечной стомы.

Заключение

Проблема лечения и профилактики НКРА далека от разрешения. Классический (промежностный) способ дренирования в 16,4 % случаев приводит к гнойно-воспалительным осложнениям [41]. Осложнения, вероятно, связаны с явлением вторичного инфицирования через отверстия для дренажных трубок в брюшной стенке ввиду близкого расположения их к анусу. Аспирационное

забрюшинное дренирование полости малого таза представляется наиболее эффективным [55, 56]. Вопрос сохранения анастомоза является одним из главных вопросов, так как его разъединение ведет к постоянной колостоме более чем у 50 % пациентов, что значительно снижает качество жизни [57]. Описанные методики позволяют с высокой эффективностью проводить лечение НКРА с сохранением анастомоза и являются методом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. М.: Вузовская книга, 2001. 208.
2. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Колоректальный рак: подготовка толстой кишки к операции. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: Интелтек, 2003. 136.
3. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. М.: Медицина, 1977. 504.
4. Warschkow R., Steffen T., Thierbach J., Bruckner T., Lange J., Tarantino I. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection and Reconstruction with Cololectostomy. A Retrospective Study with Bootstrap Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2011 Oct; 18 (10): 2772–82. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1.
5. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk Assessment on Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery: An Analysis of 753 Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (7): 4447–53.
6. Царьков П.В., Ермаков Д.Ф., Тулина И.А. Факторы риска развития несостоятельности аппаратного анастомоза после выполнения передней и низкой передней резекции прямой кишки. Пироговская хирургическая неделя: материалы форума. СПб., 2010; 416–417.
7. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Цугуля П.Б. Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 4: 73–80.
8. Котельникова Л.П., Шатрова Н.А. Факторы риска развития несостоятельности сигморектального анастомоза. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 148.
9. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., Romano G., Infantino A., La Torre F., Tonelli F., Martin F., Pulica C., Ripetti V., Diana G., Amicucci G., Carlini M., Sommariva A., Vinciguerra G., Poddie D.B., Amato A., Bassi R., Galleano R., Veronese E., Mancini S., Pescio G., Occelli G.L., Bracchi S., Castagnola M., Pontillo T., Cimmino G., Prati U., Vincenti R. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery. *Tech Coloproctol.* 2008 Jun; 12 (2): 103–10. doi: 10.1007/s10151-008-0407-9.
10. Ayat E., Lavery I.C., Kalady M.F., Kiran R.P. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jun; 56 (6): 689–97. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182880ffa.
11. Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., Meyer F., Gastinger I., Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Nov; 395 (8): 1031–8. doi: 10.1007/s00423-010-0708-0.
12. Kim M.J., Shin R., Oh H.K., Park J.W., Jeong S.Y., Park J.G. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg.* 2011 Dec; 35 (12): 2806–10. doi: 10.1007/s00268-011-1286-1.
13. Hojo K., Koyama Y., Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg.* 1982 Sep; 144 (3): 350–4.
14. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue. *Am J Surg.* 2010 Apr; 199 (4): 435–41. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.018.
15. Pommergaard H.C., Gessler B., Burcharth J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014 Sep; 16 (9): 662–71. doi: 10.1111/codi.12618.
16. Zaharie F., Mocan L., Tomuş C., Mocan T., Zaharie R., Bartoş D., Bartoş A., Vlad L., Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Jan-Feb; 107 (1): 27–32.
17. Kawada K., Hasegawa S., Hida K., Hirai K., Okoshi K., Nomura A., Kawamura J., Nagayama S., Sakai Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc.* 2014 Oct; 28 (10): 2988–95. doi: 10.1007/s00464-014-3564-0.
18. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H., Kim H.R., Kim N.K., Lee K.Y., Kang S.B., Kim J.Y., Lee K.Y., Kim B.C., Bae B.N., Son G.M., Lee S.I., Kang H. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013 Apr; 257 (4): 665–71. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
19. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol.* 2015 Jan 24; 13: 9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1.
20. Hong J., Han Y.D., Zhu X.C., Li X.N., Li C., Yang J., Shi L.S. Indications of preventive ileostomy in sphincter-preserving surgery for patients with rectal cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9 (5): 8506–8513.
21. Borstlap W.A.A., Westerdun E., Aukema T.S., Bemelman W.A., Tanis P.J., Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. *Ann Surg.* 2017 Nov; 266 (5): 870–877. doi: 10.1097/SLA.0000000000002429.
22. Sloothaak D.A., Buskens C.J., Bemelman W.A., Tanis P.J. Treatment of chronic presacral sinus after low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2013 Jun; 15 (6): 727–32. doi: 10.1111/codi.12094.
23. Blumetti J., Abcarian H. Management of low colorectal anastomotic leak: Preserving the anastomosis. *World J Gastrointest Surg.* 2015 Dec 27; 7 (12): 378–83. doi: 10.4240/wjgs.v7.i12.378.
24. Musters G.D., Borstlap W.A., Bemelman W.A., Buskens C.J., Tanis P.J. Intersphincteric completion proctectomy with omentoplasty for chronic presacral sinus after low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2016 Feb; 18 (2): 147–54. doi: 10.1111/codi.13086.
25. Абелевич А.И., Комаров Д.В., Ларин А.А., Дезорцев И.Л., Паценкер Е.Н. Низкая передняя резекция прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008; 6: 63–66.
26. Абелевич А.И. Низкая передняя резекция прямой кишки при злокачественных новообразованиях. Медицинский альманах. 2010; 1: 173–176.
27. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф., Валиев Н.А., Шемеунова З.Н., Егоров В.И. Аспирационное дренирование полости малого таза как способ консервативного лечения несостоятельности швов низкорасположенного колоректального анастомоза. Онкологическая колопроктология. 2015; 1: 43–48. doi: 10.17650/2220-3478-2015-1-43-48.
28. Weidenhagen R., Gruetzner K.U., Wiecken T., Spelsberg F., Jauch K.W. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc.* 2008 Aug; 22 (8): 1818–25. doi: 10.1007/s00464-007-9706-x.
29. Strangio G., Zullo A., Ferrara E.C., Anderloni A., Carlino A., Jovani M., Ciscato C., Hassan C., Repici A. Endo-sponge therapy for management of anastomotic leakages after colorectal surgery: A case series and review of literature. *Dig Liver Dis.* 2015 Jun; 47 (6): 465–9. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.007.
30. Riss S., Stift A., Meier M., Haiden E., Grünberger T., Bergmann M. Endo-sponge assisted treatment of anastomotic leakage following colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2010 Jul; 12 (7 Online): e104–8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01885.x.
31. Nerup N., Johansen J.L., Alkhefagie G.A., Maina P., Jensen K.H. Promising results after endoscopic vacuum treatment of anastomotic leakage following resection of rectal cancer with ileostomy. *Dan Med J.* 2013 Apr; 60 (4): A4604.
32. Srinivasamurthy D., Wood C., Slater R., Garner J. An initial experience using transanal vacuum therapy in pelvic anastomotic leak-

age. *Tech Coloproctol.* 2013 Jun; 17 (3): 275–81. doi: 10.1007/s10151-012-0911-9.

33. Verlaan T., Bartels S.A., van Berge Henegouwen M.I., Tanis P.J., Fockens P., Bemelman W.A. Early, minimally invasive closure of anastomotic leaks: a new concept. *Colorectal Dis.* 2011 Nov; 13 Suppl 7: 18–22. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02775.x.

34. Arezzo A., Miegge A., Garbarini A., Morino M. Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2010 Sep; 14(3): 279–81. doi: 10.1007/s10151-010-0569-0.

35. Swain B.T., Ellis C.N. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomotic sinuses. *Dis Colon Rectum.* 2004 Feb; 47 (2): 253–5.

36. Lorentzen T., Nolsøe C., Skjoldbye B. Ultrasound-guided drainage of deep pelvic abscesses: experience with 33 cases. *Ultrasound Med Biol.* 2011 May; 37 (5): 723–8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.02.004.

37. Chen Y.S., Bo X.B., Gu D.Y., Gao W.D., Sheng W.Z., Zhang B. Outcomes of laparoscopic abdominoperineal resection in low rectal cancer using different pelvic drainages. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (1): 153–5.

38. Ахметзянов Ф.А. Тактика хирургического лечения послеоперационных осложнений у больных с обтурационной непроходимостью ободочной кишки опухолевой этиологии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 1999; 3: 66–70.

39. Брюсов П.Г., Иноятлов И.М., Переходов С.Н. Профилактика несостоятельности сигморектальных анастомозов после передней резекции прямой кишки по поводу рака. *Хирургия.* 1996; 2: 45–48.

40. Яновой В.В., Жуков О.И., Кривина Ю.В. Полное кишечное промывание в комплексном лечении несостоятельности толстокишечных анастомозов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 1987; 8: 48–50.

41. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Оперативная колопроктология: руководство для врачей. М.: ГНЦ проктологии, 1994. 432.

42. Линева К.А., Высоцкий А.А. Тактика хирургического лечения несостоятельности швов анастомоза толстой кишки. *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* 2013; 4: 474–478.

43. Zhao W.T., Hu F.L., Li Y.Y., Li H.J., Luo W.M., Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J Surg.* 2013 Jan; 37 (1): 227–32. doi: 10.1007/s00268-012-1812-9.

44. Hidaka E., Ishida F., Mukai S., Nakahara K., Takayanagi D., Maeda C., Takehara Y., Tanaka J., Kudo S.E. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution. *Surg Endosc.* 2015 Apr; 29 (4): 863–7. doi: 10.1007/s00464-014-3740-2.

45. Chopra S.S., Mrak K., Hünerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. *Surgery.* 2009 Feb; 145 (2): 182–8. doi: 10.1016/j.surg.2008.09.012.

46. Cooper C.J., Morales A., Othman M.O. Outcomes of the use of fully covered esophageal self-expandable stent in the management of colorectal anastomotic strictures and leaks. *Diagn Ther Endosc.* 2014; 2014: 187541. doi: 10.1155/2014/187541.

47. DiMaio C.J., Dorfman M.P., Gardner G.J., Nash G.M., Schattner M.A., Markowitz A.J., Chi D.S., Gerdes H. Covered esophageal self-expandable metal stents in the nonoperative management of postoperative colorectal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc.* 2012 Aug; 76 (2): 431–5. doi: 10.1016/j.gie.2012.03.1393.

48. Pérez Roldán F., González Carro P., Villafañez García M.C., Aoufi Rabih S., Legaz Huidobro M.L., Bernardos Martín E., Villanueva Hernández R., Tebar Romero E., Ruiz Carrillo F. Endoscopic treatment of postsurgical colorectal anastomotic leak (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2013 Jun; 77 (6): 967–71. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.043.

49. Cereatti F., Fiocca F., Dumont J.L., Ceci V., Vergeau B.M., Tuszyński T., Meduri B., Donatelli G. Fully covered self-expandable metal stent in the treatment of postsurgical colorectal diseases: outcome in 29 patients. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Mar; 9 (2): 180–8. doi: 10.1177/1756283X15610052.

50. Arezzo A., Verra M., Reddavid R., Cravero F., Bonino M.A., Morino M. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. *Surg Endosc.* 2012 Nov; 26 (11): 3330–3. doi: 10.1007/s00464-012-2340-2.

51. Mennigen R., Colombo-Benkmann M., Senninger N., Laukoetter M. Endoscopic closure of postoperative gastrointestinal leakages and fistulas with the Over-the-Scope Clip (OTSC). *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28; 20 (24): 7767–76. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7767.

52. Kobayashi H., Kikuchi A., Okazaki S., Ishiguro M., Ishikawa T., Iida S., Uetake H., Sugihara K. Over-the-scope-clipping system for anastomotic leak after colorectal surgery: report of two cases. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28; 20 (24): 7984–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7984.

53. Haito-Chavez Y., Lav J.K., Kratt T., Arezzo A., Verra M., Morino M., Shariha R.Z., Poley J.W., Kahaleh M., Thompson C.C., Ryan M.B., Choksi N., Elmunzer B.J., Gosain S., Goldberg E.M., Modayil R.J., Stavropoulos S.N., Schembre D.B., DiMaio C.J., Chandrasekhara V., Hasan M.K., Varadarajulu S., Hawes R., Gomez V., Woodward T.A., Rubel-Cohen S., Fluxa F., Vleggaar F.P., Akshintala V.S., Raju G.S., Khashab M.A. International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014 Oct; 80 (4): 610–22. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.049.

54. Beunis A., Pauli S., Van Cleemput M. Anastomotic leakage of a colorectal anastomosis treated by transanal endoscopic microsurgery. *Acta Chir Belg.* 2008 Jul-Aug; 108 (4): 474–6.

55. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Шайхутдинов Н.Т., Ахметзянова Ф.Ф., Ахметзянова А.Ф. Дренирование полости малого таза через забрюшинное пространство при операциях на органах малого таза. *Российский онкологический журнал.* 2015; 20 (5): 22–27.

56. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Т., Валиев Н.А., Шемякина З.Н., Егоров В.И. Аспирационное дренирование в профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений при брюшно-анальной резекции прямой кишки. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96 (6): 935–939.

57. Lindgren R., Hallböök O., Rutegård J., Sjö Dahl R., Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum.* 2011 Jan; 54 (1): 41–7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fd2948.

Поступила 7.11.17

Принята в печать 19.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Россия). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-код: 8908-4761.

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Россия). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. SPIN-код: 7794-4210.

Валеев Алмаз Ильдарович, студент 6-го курса лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Россия). E-mail: valealmaz@yandex.ru. SPIN-код: 8150-7841.

Бухалова Вероника Андреевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Россия). E-mail: veronika-ksmu@yandex.ru. SPIN-код: 7584-7631.

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

MANAGEMENT OF COLORECTAL ANASTOMOTIC LEAK: IS IT POSSIBLE TO SAVE ANASTOMOSIS?

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, V.I. Egorov^{1,2}, A.I. Valeev², V.A. Bukhalova²

Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia¹

29, Sibirskiy trakt, 420029-Kazan, Russia. E-mail: drvasiliy21@gmail.com¹

Kazan State Medical University, Kazan, Russia²

49, Butlerov Street, 420000-Kazan, Russia. E-mail: drvasiliy21@gmail.com²

Abstract

Nowadays, colorectal anastomotic leak is a threatening surgical complication, especially in low and ultra-low rectal resections. Attempts to resolve this problem ultimately lead to the creation of permanent stoma. Preservation of rectal anastomosis is an important task, because in case of its leakage, more than 50 % of patients will have the need for permanent stoma. In this article the authors review various treatment options for anastomotic leakage. Methods of treating presacral sinuses that resulted from mesorectumectomy and techniques of their drainage, as well as the effectiveness of endoscopic methods with biologic glue were discussed. Methods that do not lead to anastomotic leak are more preferable in terms of improvement of quality of life of patients and further prognosis.

Key words: colorectal cancer, surgery, colorectal anastomotic leak, endoscopic stenting, endoscopic clipping.

REFERENCES

1. Aleksandrov V.B. Rectal cancer. Moscow, 2001. 208. [in Russian]
2. Hanevich M.D., Shasholin M.A., Zjazin A.A. Colorectal cancer: surgical preparation of colon. Moscow, Petrozavodsk, 2003. 136. [in Russian]
3. Holdin S.A. Rectal and sigmoidal neoplasms. Moscow, 1977. 504. [in Russian]
4. Warschkow R., Steffen T., Thierbach J., Bruckner T., Lange J., Tarantino I. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection and Reconstruction with Colorectostomy. A Retrospective Study with Bootstrap Analysis. Ann. Surg. Oncol. 2011 Oct; 18 (10): 2772–82. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1.
5. Yang L., Huang X.E., Zhou J.N. Risk Assessment on Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery: An Analysis of 753 Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (7): 4447–53.
6. Tsar'kov P.V., Ermakov D.F., Tulina I.A. Risk factors of sigmoidorectal failure of hardware anastomosis after performing an anterior and low anterior rectal resection. Pirogov's Surgical Week. SPb., 2010; 416–417. [in Russian]
7. Tsar'kov P.V., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A., Tsugulya P.B. Is it always the formation of hardware at the anastomosis anterior resection recovery ensures the continuity of the bowel? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012; 4: 7380. [in Russian]
8. Kotelnikova L.P., Shatrova N.A. Risk factors of sigmoidorectal anastomotic leak. Modern Problems of Science and Education. 2015; 5: 148. [in Russian]
9. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., Romano G., Infantino A., La Torre F., Tonelli F., Martin F., Pulica C., Ripetti V., Diana G., Amicucci G., Carlini M., Sommariva A., Vinciguerra G., Poddie D.B., Amato A., Bassi R., Galleano R., Veronese E., Mancini S., Pescio G., Occelli G.L., Bracchitta S., Castagnola M., Pontillo T., Cimmino G., Prati U., Vincenti R. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery. Tech Coloproctol. 2008 Jun; 12 (2): 103–10. doi: 10.1007/s10151-008-0407-9.
10. Aytac E., Lavery I.C., Kalady M.F., Kiran R.P. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2013 Jun; 56 (6): 689–97. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182880ffa.
11. Garlipp B., Ptok H., Schmidt U., Meyer F., Gasting I., Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. Langenbecks Arch Surg. 2010 Nov; 395 (8): 1031–8. doi: 10.1007/s00423-010-0708-0.
12. Kim M.J., Shin R., Oh H.K., Park J.W., Jeong S.Y., Park J.G. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. World J Surg. 2011 Dec; 35 (12): 2806–10. doi: 10.1007/s00268-011-1286-1.
13. Hojo K., Koyama Y., Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. Am J Surg. 1982 Sep; 144 (3): 350–4.
14. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue. Am J Surg. 2010 Apr; 199 (4): 435–41. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.01.018.
15. Pommergaard H.C., Gessler B., Burcharth J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis. 2014 Sep; 16 (9): 662–71. doi: 10.1111/codi.12618.
16. Zaharie F., Mocan L., Tomuş C., Mocan T., Zaharie R., Bartoş D., Bartoş A., Vlad L., Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. Chirurgia (Bucur). 2012 Jan-Feb; 107 (1): 27–32.
17. Kawada K., Hasegawa S., Hida K., Hirai K., Okoshi K., Nomura A., Kawamura J., Nagayama S., Sakai Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. Surg Endosc. 2014 Oct; 28 (10): 2988–95. doi: 10.1007/s00464-014-3564-0.
18. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H., Kim H.R., Kim N.K., Lee K.Y., Kang S.B., Kim J.Y., Lee K.Y., Kim B.C., Bae B.N., Son G.M., Lee S.I., Kang H. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg. 2013 Apr; 257 (4): 665–71. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
19. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. World J Surg Oncol. 2015 Jan 24; 13: 9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1.
20. Hong J., Han Y.D., Zhu X.C., Li X.N., Li C., Yang J., Shi L.S. Indications of preventive ileostomy in sphincter-preserving surgery for patients with rectal cancer. Int J Clin Exp Med. 2016; 9 (5): 8506–8513.
21. Borstlap W.A.A., Westerdun E., Aukema T.S., Bemelman W.A., Tanis P.J., Dutch Snapshot Research Group. Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study. Ann Surg. 2017 Nov; 266 (5): 870–877. doi: 10.1097/SLA.0000000000002429.
22. Sloothak D.A., Buskens C.J., Bemelman W.A., Tanis P.J. Treatment of chronic presacral sinus after low anterior resection. Colorectal Dis. 2013 Jun; 15 (6): 727–32. doi: 10.1111/codi.12094.
23. Blumetti J., Abcarian H. Management of low colorectal anastomotic leak: Preserving the anastomosis. World J Gastrointest Surg. 2015 Dec 27; 7 (12): 378–83. doi: 10.4240/wjgs.v7.i12.378.
24. Musters G.D., Borstlap W.A., Bemelman W.A., Buskens C.J., Tanis P.J. Intersphincteric completion proctectomy with omentoplasty for chronic presacral sinus after low anterior resection for rectal cancer. Colorectal Dis. 2016 Feb; 18 (2): 147–54. doi: 10.1111/codi.13086.

25. Abelevich A.I., Komarov D.V., Larin A.A., Dezortsev I.L., Patsenker E.N. Low anterior rectal resection. Surgery. N.I. Pirogov Journal. 2008; 6: 63–66. [in Russian]
26. Abelevich A.I. Low anterior rectal resections in malignant tumors. Medical Almanac. 2010; 1: 173–176. [in Russian]
27. Akhmetzyanov F.Sh., Shaikhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F., Valiev N.A., Shemeunova Z.N., Egorov V.I. Aspirating drainage of the cavity of the lesser pelvis as a way of conservative treatment of low-lying colorectal anastomotic leak. Colorectal oncology. 2015; 1: 43–48. doi: 10.17650/2220-3478-2015-1-43-48. [in Russian]
28. Weidenhagen R., Gruetznier K.U., Wiecken T., Spelsberg F., Jauch K.W. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. Surg Endosc. 2008 Aug; 22 (8): 1818–25. doi: 10.1007/s00464-007-9706-x.
29. Strangio G., Zullo A., Ferrara E.C., Anderloni A., Carlino A., Jovani M., Ciscato C., Hassan C., Repici A. Endo-sponge therapy for management of anastomotic leakages after colorectal surgery: A case series and review of literature. Dig Liver Dis. 2015 Jun; 47 (6): 465–9. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.007.
30. Riss S., Stift A., Meier M., Haiden E., Grünberger T., Bergmann M. Endo-sponge assisted treatment of anastomotic leakage following colorectal surgery. Colorectal Dis. 2010 Jul; 12 (7 Online): e104–8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01885.x.
31. Nerup N., Johansen J.L., Alkhefagie G.A., Maina P., Jensen K.H. Promising results after endoscopic vacuum treatment of anastomotic leakage following resection of rectal cancer with ileostomy. Dan Med J. 2013 Apr; 60 (4): A4604.
32. Srinivasamurthy D., Wood C., Slater R., Garner J. An initial experience using transanal vacuum therapy in pelvic anastomotic leakage. Tech Coloproctol. 2013 Jun; 17 (3): 275–81. doi: 10.1007/s10151-012-0911-9.
33. Verlaan T., Bartels S.A., van Berge Henegouwen M.I., Tanis P.J., Fockens P., Bemelman W.A. Early, minimally invasive closure of anastomotic leaks: a new concept. Colorectal Dis. 2011 Nov; 13 Suppl 7: 18–22. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02775.x.
34. Arezzo A., Miegge A., Garbarini A., Morino M. Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. Tech Coloproctol. 2010 Sep; 14(3): 279–81. doi: 10.1007/s10151-010-0569-0.
35. Swain B.T., Ellis C.N. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomotic sinuses. Dis Colon Rectum. 2004 Feb; 47 (2): 253–5.
36. Lorentzen T., Nolsøe C., Skjoldbye B. Ultrasound-guided drainage of deep pelvic abscesses: experience with 33 cases. Ultrasound Med Biol. 2011 May; 37 (5): 723–8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.02.004.
37. Chen Y.S., Bo X.B., Gu D.Y., Gao W.D., Sheng W.Z., Zhang B. Outcomes of laparoscopic abdominoperineal resection in low rectal cancer using different pelvic drainages. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16 (1): 153–5.
38. Aliev S.A. Tactics of surgical treatment of postsurgical complications in patients with colon obstruction of cancer. I.I. Grekov Herald of Surgery. 1999; 3: 66–70. [in Russian]
39. Bryusov P.G., Inoyatov I.M., Perekhodov S.N. Prevention of sigmoidectomized anastomotic leak after anterior rectal resection because of cancer. Surgery. 1996; 2: 45–48. [in Russian]
40. Yanovoi V.V., Zhukov O.I., Krivsha Yu.V. Full intestinal irrigation in complex treatment of colorectal anastomotic leak. I.I. Grekov Herald of Surgery. 1987; 8: 48–50. [in Russian]
41. Fedorov V.D., Vorob'ev G.I., Rivkin V.L. Surgical coloproctology: doctors manual. Moscow, 1994. 432. [in Russian]
42. Linev K.A., Vysotskii A.A. Tactics of surgical management of colorectal anastomotic leak. Herald of Urgent and Restorative Medicine. 2013; 4: 474–478. [in Russian]
43. Zhao W.T., Hu F.L., Li Y.Y., Li H.J., Luo W.M., Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. World J Surg. 2013 Jan; 37 (1): 227–32. doi: 10.1007/s00268-012-1812-9.
44. Hidaka E., Ishida F., Mukai S., Nakahara K., Takayanagi D., Maeda C., Takehara Y., Tanaka J., Kudo S.E. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution. Surg Endosc. 2015 Apr; 29 (4): 863–7. doi: 10.1007/s00464-014-3740-2.
45. Chopra S.S., Mrak K., Hünerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. Surgery. 2009 Feb; 145 (2): 182–8. doi: 10.1016/j.surg.2008.09.012.
46. Cooper C.J., Morales A., Othman M.O. Outcomes of the use of fully covered esophageal self-expandable stent in the management of colorectal anastomotic strictures and leaks. Diagn Ther Endosc. 2014; 2014: 187541. doi: 10.1155/2014/187541.
47. DiMaio C.J., Dorfman M.P., Gardner G.J., Nash G.M., Schatner M.A., Markowitz A.J., Chi D.S., Gerdes H. Covered esophageal self-expandable metal stents in the nonoperative management of postoperative colorectal anastomotic leaks. Gastrointest Endosc. 2012 Aug; 76 (2): 431–5. doi: 10.1016/j.gie.2012.03.1393.
48. Pérez Roldán F., González Carro P., Villafañez García M.C., Aoufi Rabi S., Legaz Huidobro M.L., Bernardos Martín E., Villanueva Hernández R., Tebar Romero E., Ruiz Carrillo F. Endoscopic treatment of postsurgical colorectal anastomotic leak (with videos). Gastrointest Endosc. 2013 Jun; 77 (6): 967–71. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.043.
49. Cereatti F., Fiocca F., Dumont J.L., Ceci V., Vergeau B.M., Tuszyński T., Meduri B., Donatelli G. Fully covered self-expandable metal stent in the treatment of postsurgical colorectal diseases: outcome in 29 patients. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Mar; 9 (2): 180–8. doi: 10.1177/1756283X15610052.
50. Arezzo A., Verra M., Reddavid R., Cravero F., Bonino M.A., Morino M. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. Surg Endosc. 2012 Nov; 26 (11): 3330–3. doi: 10.1007/s00464-012-2340-2.
51. Mennigen R., Colombo-Benkmann M., Senninger N., Laukoetter M. Endoscopic closure of postoperative gastrointestinal leakages and fistulas with the Over-the-Scope Clip (OTSC). World J Gastroenterol. 2014 Jun 28; 20 (24): 7767–76. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7767.
52. Kobayashi H., Kikuchi A., Okazaki S., Ishiguro M., Ishikawa T., Iida S., Uetake H., Sugihara K. Over-the-scope-clipping system for anastomotic leak after colorectal surgery: report of two cases. World J Gastroenterol. 2014 Jun 28; 20 (24): 7984–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7984.
53. Haito-Chavez Y., Law J.K., Kratt T., Arezzo A., Verra M., Morino M., Sharaia R.Z., Poley J.W., Kahaleh M., Thompson C.C., Ryan M.B., Choksi N., Elmunzer B.J., Gosain S., Goldberg E.M., Modayil R.J., Stavropoulos S.N., Schembre D.B., DiMaio C.J., Chandrasekhara V., Hasan M.K., Varadarajulu S., Hawes R., Gomez V., Woodward T.A., Rubel-Cohen S., Fluxa F., Vleggaar F.P., Akshintala V.S., Raju G.S., Khashab M.A. International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). Gastrointest Endosc. 2014 Oct; 80 (4): 610–22. doi: 10.1016/j.gie.2014.03.049.
54. Beunis A., Pauli S., Van Cleemput M. Anastomotic leakage of a colorectal anastomosis treated by transanal endoscopic microsurgery. Acta Chir Belg. 2008 Jul-Aug; 108 (4): 474–6.
55. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Shaikhutdinov N.T., Akhmetzyanova F.F., Akhmetzyanova A.F. Drainage of the pelvic cavity through retroperitoneal space during operations on the pelvic organs. Russian Oncology Journal. 2015; 20 (5): 22–27. [in Russian]
56. Akhmetzyanov F.Sh., Shaikhutdinov N.T., Valiev N.A., Shemeunova Z.N., Egorov V.I. Aspiration drainage in the prevention of postoperative septic complications in rectum sphincter-sparing abdominopertoneal resection. Kazan Medical Journal. 2015; 96 (6): 935–939. [in Russian]
57. Lindgren R., Hallböök O., Rutegård J., Sjö Dahl R., Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. Dis Colon Rectum. 2011 Jan; 54 (1): 41–7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181fd2948.

Received 7.11.17
Accepted 19.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, DSc, Professor, Head of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging Department, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-code: 8908-4761.

Vasiliy I. Egorov, MD, PhD, Assistant Head of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging Department, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. SPIN-code: 7794-4210.

Almaz I. Valeev, Student. Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: valealmaz@yandex.ru. SPIN-code: 8150-7841.

Veronika A. Bukhalova, Student, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: veronika-ksmu@yandex.ru. SPIN-code: 7584-7631.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103
УДК: 618.11-006.6-056.7:616.24-006.86:575.224

Для цитирования: Иванцов А.О., Клещёв М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Амелина И.Д., Михнин А.Е., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 99–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103.

For citation: Ivantsov A.O., Kleshchov M.A., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Amelina I.D., Mikhnin A.E., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Imyanitov E.N. A rare case of multiple-primary cancer in a woman with BRCA1 gene mutation: BRCA-associated ovarian cancer and lung carcinoid tumor. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 99–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ У НОСИТЕЛЬНИЦЫ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRCA1: BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ И КАРЦИНОИД ЛЁГКОГО

**А.О. Иванцов, М.А. Клещёв, Т.В. Городнова, А.П. Соколенко, Х.Б. Котив,
И.Д. Амелина, А.Е. Михнин, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: shurikiv@mail.ru

Аннотация

Наследственные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 чаще провоцируют развитие метакронных опухолей по сравнению с общей популяцией. У носительниц в гене BRCA1 фатально повышен риск развития рака молочной железы и яичников, а также других неоплазий: рака шейки матки, эндометрия, маточной трубы, поджелудочной железы, яичек, предстательной железы, слюнных желез. Общепринятые представления о патогенезе наследственных раков подразумевают, что развитию опухоли всегда предшествует утрата оставшегося (нормального) аллеля вовлечённого гена. Тем не менее существуют достоверные сведения о том, что некоторые BRCA1-ассоциированные РЯ демонстрируют сохранность второй копии BRCA1. В работе впервые описан клинический случай развития нейроэндокринной опухоли – метакронного рака яичника и карциноида лёгкого у больной, носительницы мутации в гене BRCA1. Кроме того, в опухоли продемонстрирован феномен потери гетерозиготности в локусе гена BRCA1 (утрата аллеля дикого типа).

Ключевые слова: рак яичников, наследственные мутации, ген BRCA1, карциноид лёгкого.

Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются наиболее известными и изученными факторами риска карцином молочной железы и яичника. Известно, что у BRCA-носителей по сравнению с общей популяцией чаще развиваются метакронные опухоли. Последние исследования свидетельствуют, что мутации в гене BRCA1 повышают риск рака шейки матки, эндометрия, маточной трубы, яичек, поджелудочной железы, предстательной железы [1–3]. Мутация в гене BRCA2 является фактором риска развития рака желудка, печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, молочной железы у мужчин, мочевого пузыря, мочевыводящих путей, предстательной железы, меланомы кожи, опухолей головы и шеи [4–8]. В статье впервые представлен

клинический случай метакронного рака яичника (РЯ) и карциноида лёгкого у больной, носительницы мутации в гене BRCA1.

Больная Л., 64 лет, обратилась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в октябре 2015 г., когда был установлен диагноз рак яичника IIIС стадии (FIGO), cT3cNxM0. У пациенткиотягощённый семейный анамнез (у матери – рак яичника в 76 лет; у сестры – рак яичника в 60 лет). При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в гене BRCA1 5382insC (рис. 1).

На первом этапе комбинированного лечения пациентка согласилась принять участие в клиническом многоцентровом проспективном нерандомизированном исследовании НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по изучению эффективности

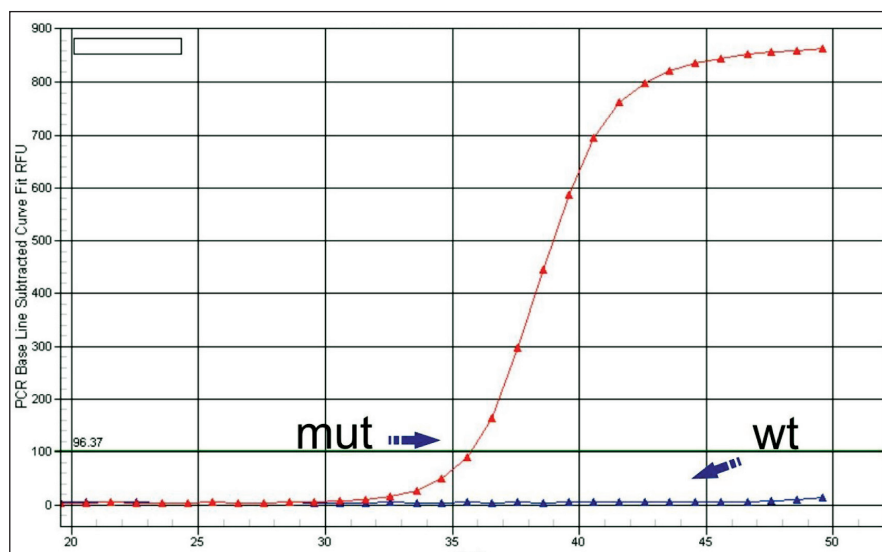


Рис. 1. Кривые амплификации аллель-специфической полимеразно-цепной реакции в реальном времени с образцом, содержащим мутантный аллель BRCA1 и потерю аллеля дикого типа

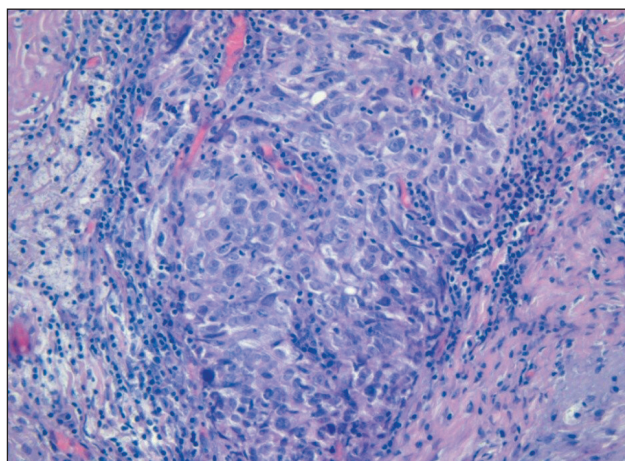


Рис. 2. Микрофото. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$



Рис. 4. Компьютерная томограмма грудной клетки с внутривенным контрастированием. Полусферическое утолщение медиастинальной плевры слева на уровне С3 левого лёгкого, январь 2017 г.

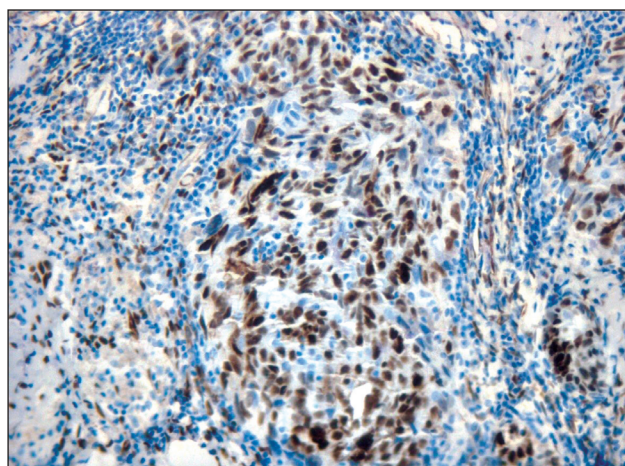


Рис. 3. Микрофото. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности, положительная ядерная экспрессия WT-1, $\times 200$

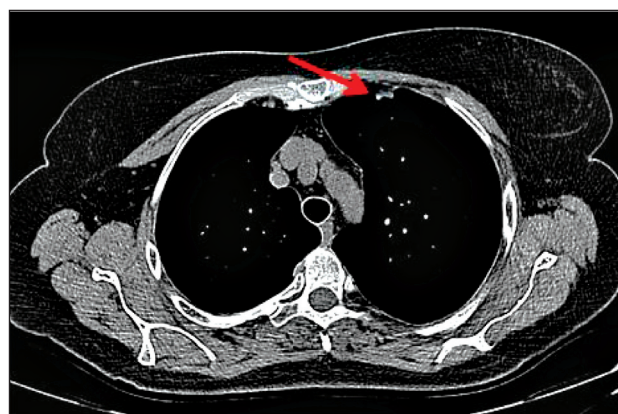


Рис. 5. Компьютерная томограмма грудной клетки с в/в контрастированием. Полусферическое утолщение медиастинальной плевры слева на уровне С3 левого лёгкого, февраль 2017 г.

неоадьювантной ХТ по схеме цисплатин + митомицин С у больных РЯ носительниц мутаций в гене *BRCA1*. Протокол был одобрен местным комитетом по этике. Пациентка получила 3 цикла комбинированной ХТ по схеме цисплатин 100 мг/м² и митомицин С 10 мг/м² каждые 3 нед с достижением полного клинического регресса опухоли (по шкале RECIST 1.1), после чего 12.12.16 выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата установлен гистологический тип опухоли: серозная карцинома высокой степени злокачественности левого яичника (рис. 2, 3) (иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: ER, p16, PAX8, WT1 позитивные, p53, PR негативные, Ki67 – 15 %), метастазы в 5 фрагментах большого сальника, 1,8 см в наибольшем измерении, степень регресса опухоли в яичнике – 2, в большом сальнике – 2 (по Во́йт, 2015 г.) [9], pT3b. Белые тела, стромальная гиперплазия правого яичника. Затем в адьювантном режиме выполнено 4 цикла полихимиотерапии по той же схеме (последний курс химиотерапии 25.07.16).

Несмотря на то, что определение гистопатологического ответа опухоли на НАХТ широко используется в клинической практике для рака молочной железы, рака толстой кишки, для рака яичника пока нет общепринятой системы [10]. Это связано с тем, что в повседневной клинической практике систематическое назначение неоадьювантной терапии при РЯ стало использоваться не так давно, поэтому критериев оценки гистопатологического регресса, которые были бы рекомендованы для рутинного использования врачами-патоморфологами, в настоящее время не существует. Для оценки гистопатологического регресса в сальнике мы использовали классификацию степеней патоморфоза, предложенную Во́йт. Она отличается высокой межнаблюдательной воспроизводимостью, ассоциацией с прогнозом заболевания. Основным критерием оценки по Во́йт является общий размер опухолевой массы, которая при выраженном регрессе не должна превышать 2 мм.

При контрольном обследовании в марте 2017 г. на фоне клинической ремиссии по основному заболеванию была проведена компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием, при которой отмечено появление полусферического утолщения медиастинальной плевры слева на уровне S3 левого лёгкого, размерами 13×8 мм (рис. 4, 5).

Пациентке 30.03.17 выполнена диагностическая видеоторакоскопия слева, миниторакотомия слева, резекция языковых сегментов левого лёгкого. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата установлен следующий гистологический тип опухоли: типичный карциноид

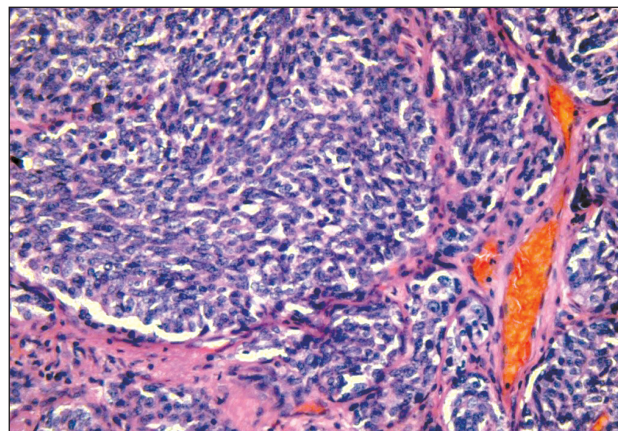


Рис. 6. Микрофото. Типичный карциноид лёгкого, окраска гематоксилином и эозином, ×200

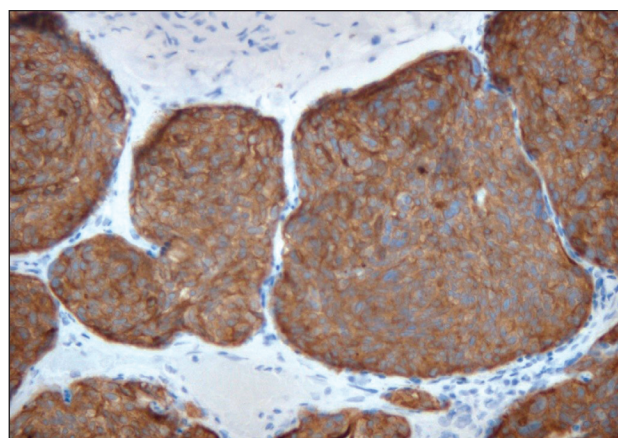


Рис. 7. Микрофото. Типичный карциноид лёгкого, положительная цитоплазматическая экспрессия synaptophysin, ×200

(опухолька/tumorlet) левого лёгкого (рис. 6, 7) размером 3 мм (иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: CK8, синаптофизин, TTF-1 позитивные, p16, p53 негативные, Ki67 – 2 %). Молекулярный анализ опухолевых клеток карциноида лёгкого выявил потерю гетерозиготности в локусе гена *BRCA1* (утрата аллеля дикого типа).

Заключение

BRCA-ассоциированные опухоли характеризуются особенностями клинического течения терапии и занимают особое место среди злокачественных заболеваний. Спектр первично-множественных опухолей у носителей мутации в гене *BRCA1* в основном представлен раком молочной железы, раком яичника, раком маточной трубы, тела матки, раком щитовидной железы. Согласно данным литературы и нашим исследованиям, у носительниц мутации развиваются «вторые» опухоли в среднем с интервалом в 7 лет. В клинической практике нашего института мы впервые описываем карциноид лёгкого у носительницы мутации в гене *BRCA1*, который возник через 8 мес после окончания цитостатической терапии.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-25-00111.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–72.
2. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet.* 2007 Jul; 44 (7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
3. Thompson D., Easton D., Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 18 (94): 1358–65.
4. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Pardini B. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 5 (72): 1117–1130.
5. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20; 27 (3): 433–8. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
6. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005 Jun 29; 7 (2): 60.
7. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C., Persky N., Grompe M., Joenje H., Pals G., Ikeda H., Fox E.A., D'Andrea A.D. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 2002 Jul 26; 297 (5581): 606–9. doi: 10.1126/science.1073834.
8. O'Donovan P., Livingston D. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010 Jun; 31 (6): 961–7. doi: 10.1093/carcin/bgq069.
9. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1; 33 (22): 2457–63. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
10. Said I., Böhm S., Beasley J., Ellery P., Faruqi A.Z., Ganesan R., Hirschowitz L., Jeetle S., Leen S.L., McCluggage W.G., McDermott J., Merard R., Millner T.O., Trevisan G., Vella J., Gilks C.B., Singh N. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar; 36 (2): 172–79. doi: 10.1097/PGP.0000000000000307.

Поступила 30.10.17
Принята в печать 21.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-код: 8347-0332.

Клещев Максим Александрович, научный сотрудник лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: makleshchov@mail.ru. SPIN-код: 3500-5468.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250.

Амелина Инна Дмитриевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия).

Михнин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия).

Урманчева Аделия Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: adaurm@mail.ru SPIN-код: 4169-6011.

Берлев Игорь Викторович, профессор, доктор медицинских наук, руководитель научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: iberlev@gmail.com.

Имянитов Евгений Наумович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

A RARE CASE OF MULTIPLE-PRIMARY CANCER IN A WOMAN WITH BRCA 1 GENE MUTATION: BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER AND LUNG CARCINOID TUMOR

A.O. Ivantsov, M.A. Kleshchov, T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, Kh.B. Kotiv, I.D. Amelina, A.E. Mikhnin, A.F. Urmancheeva, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Str., Pesochnyi village, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: shurikiv@mail.ru.

Abstract

Inherited mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes more often provoke the development of metachronous tumors compared to the general population. Women who carry inherited BRCA1 mutations have an increased risk of developing not only breast and ovarian cancers, but they have also increased risks of developing other types of cancers, such as cervical cancer, endometrial (uterine), ovarian, pancreatic, prostate, and salivary gland cancers. Common views on the pathogenesis of hereditary cancers imply that the development of the tumor is always preceded by the loss of the remaining (normal) allele of the involved gene. Nevertheless, there is reliable information that some BRCA1-associated ovarian cancers demonstrate retention of the second BRCA1 copy. We report a rare case of the development of neuroendocrine cell carcinoma- metachronous ovarian cancer and lung carcinoid tumor in the patient with the BRCA1 gene mutation. In addition, the tumor demonstrated loss of heterozygosity at the BRCA1 locus (loss of the wild-type allele).

Key words: ovarian cancer, hereditary mutations, BRCA1 gene, lung carcinoma.

REFERENCES

1. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–72.
2. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet.* 2007 Jul; 44 (7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
3. Thompson D., Easton D., Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 18 (94): 1358–65.
4. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Pasi B. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 5 (72): 1117–1130.
5. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20; 27 (3): 433–8. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
6. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005 Jun 29; 7 (2): 60.
7. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C., Persky N., Grompe M., Joenje H., Pals G., Ikeda H., Fox E.A., D'Andrea A.D. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 2002 Jul 26; 297 (5581): 606–9. doi: 10.1126/science.1073834.
8. O'Donovan P., Livingston D. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010 Jun; 31 (6): 961–7. doi: 10.1093/carcin/bgq069.
9. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1; 33 (22): 2457–63. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
10. Said I., Böhm S., Beasley J., Ellery P., Faruqi A.Z., Ganesan R., Hirschowitz L., Jeetle S., Leen S.L., McCluggage W.G., McDermott J., Merard R., Millner T.O., Trevisan G., Vella J., Gilks C.B., Singh N. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar; 36 (2): 172–79. doi: 10.1097/PGP.0000000000000307.

Received 30.10.17

Accepted 21.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr O. Ivantsov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-code: 8347-0332.

Maksim A. Kleshchev, Researcher, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: makleshchov@mail.ru. SPIN-code: 3500-5468.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Khristina B. Kotiv, MD, Postgraduate, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-code: 3049-8250.

Inna D. Amelina, MD, Physician, Imaging Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Alexandr E. Mikhlin, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Adelia F. Urmancheeva, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: adaurm@mail.ru. SPIN-code: 4169-6011.

Igor V. Berlev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: iberlev@gmail.com.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation 14-25-00111

Академик РАН
Андрей Владимирович Важенин
(к 60-летию со дня рождения)



Андрей Владимирович Важенин родился 18 марта 1958 г. в семье врачей в г. Челябинске. Получил два высших образования: в 1981 г. с отличием окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института (ЧГМИ), а в 2001-м – Академию народного хозяйства при Правительстве РФ.

За годы работы стал высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста врача. После окончания клинической ординатуры на кафедре онкологии ЧГМИ в 1983 г. начал работу в Челябинском онкологическом диспансере в качестве врача-радиолога, с 1992 г. стал заведующим радиологическим отделением. С 1998 г. он является главным врачом Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

В 1986 г. Андрей Владимирович Важенин в Сибирском филиале ОНЦ РАМН (г. Томск) защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессоров Л.Я. Эберта и Е.И. Бехтеревой, а в 1993 г. в Московском научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте – докторскую диссертацию (научный консультант – академик РАМН, профессор В.П. Харченко). В 1996 г. А.В. Важенин был избран заведующим кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии. В 1997 г. А.В. Важенину присвоено учёное звание профессора. В 1992 г. он становится главным радиологом, а в 2000 г. главным онкологом Челябинской области. В 2004 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН по отделению клинической медицины. В 2016 году избран действительным членом (акаде-

миком) РАН. С 2016 г. является главным внештатным специалистом-радиологом Минздрава России в УрФО.

Академик Андрей Владимирович Важенин является инициатором, автором, разработчиком и участником целого ряда масштабных и уникальных научно-практических конверсионных работ, проводимых Челябинским областным клиническим центром онкологии и ядерной медицины и его кафедрами совместно с Федеральным ядерным центром – ВНИИТФ и Правительством Челябинской области. Это эффективно работающий Уральский центр нейтронной терапии, Уральский центр позитронно-эмиссионной томографии. Под его руководством созданы на Урале такие новые для российского здравоохранения, но уже получившие признание в стране структуры и научные направления, как центры онкоофтальмологии, пластической и реконструктивной онкологии, паллиативной онкологии, термотерапии, фотодинамической терапии, кардио-онко-ангиоцентр, хирургии опухолей печени и поджелудочной железы.

Андреем Владимировичем Важениным создана научная онко-радиологическая школа на Урале. Под его руководством врачами из Челябинска, Москвы, Кургана, Тюмени, Златоуста, Магнитогорска, Казахстана, Франции и Палестины защищена 131 диссертация, в том числе 116 кандидатских и 15 докторских. А.В. Важенин – автор 36 патентов и изобретений.

Андрей Владимирович Важенин с 90-х годов является председателем ассоциаций радиологов и онкологов Челябинской области, председателем Ассоциации онкологов Уральского федерального

округа, членом правления Всероссийских ассоциаций радиологов и онкологов, вице-президентом Российской ассоциации рентгено-радиологов. С 1999 г. – член Европейской ассоциации радиологов и онкологов.

В сентябре 2017 г. избран президентом Общества ядерной медицины Российской Федерации.

С 2008 г. А.В. Важенин активно участвует в реализации Федеральной программы «Онкология». Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 марта 2009 г. № 189 руководимый им Челябинский областной клинический онкологический диспансер, первым в РФ, получил статус окружного, что создало хорошую базисную площадку для дальнейшего совершенствования онкологической помощи населению регионов, а также для решения стратегических задач онкологии и ядерной медицины.

В 2010 г. под его руководством в г. Челябинске построен и запущен первый (кроме федеральных центров – Москвы и Санкт-Петербурга) центр позитронно-эмиссионной терапии. В 2011 г. освоена работа на комплексе «Кибер-нож», открыто отделение радионуклидной терапии, центр позитронно-эмиссионной томографии в г. Магнитогорске. В 2016 г. в центре позитронно-эмиссионной томографии в г. Снежинске (ВНИИТФ-Федеральный ядерный центр) получен первый радиофармпрепарат на отечественном циклотроне. Всё перечисленное позволило создать в городе Челябинске и Челябинской области один из передовых в России – Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины.

По инициативе и под руководством А.В. Важенина в 2017 г. за два года построен, оснащен и введен в эксплуатацию новый корпус поликлиники Челябинского клинического центра онкологии и ядерной медицины на 600 приемов в смену. Андреем Владимировичем активно ведется работа по созданию отечественного гамма-терапевтического аппарата на базе ПО «МАЯК» и центра протонной терапии в Челябинской области.

С 2013 г. А.В. Важенин является членом экспертного совета Правительства Челябинской области.

В 2014 г. он стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в специальной номинации, как врач, внесший значительный личный вклад в развитие здравоохранения РФ. В 2015 г.

стал лауреатом Премии «Призвание-2015» за вклад в развитие здравоохранения г. Челябинска.

В течение пяти созывов является членом Общественного совета госкорпорации «РосАтом», а в 2017 г. становится членом её научно-технического совета. С 2015 г. – сопредседатель межведомственной рабочей группы «Развитие технологий ядерной медицины в Уральском федеральном округе» при Полномочном представителе Президента РФ в УрФО.

Андрей Владимирович Важенин с энтузиазмом занимается общественной работой. В 2006 г. он был избран членом Общественной палаты Челябинской области и вошел в состав ее президиума и переизбирался в этом качестве четыре созыва подряд. В 2015 г. был избран депутатом Законодательного собрания Челябинской области.

За большой вклад в развитие онкологической службы Челябинской области, существенный вклад в развитие ядерной медицины А.В. Важенину присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ» (2000 г.); он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2006 г.); Президиумом Ассоциации космонавтики РФ – медалью академика В.П. Макеева (2006 г.); медалями Ассоциации онкологов РФ за разработку новых методов диагностики и лечения опухолей (2004 г.; 2006 г.); Почетной грамотой РАМН (2008 г.); знаком отличия «За заслуги перед Челябинской областью» (2008 г.); Ассоциацией онкологов России – знаком отличия «За верность профессии» (2013 г.); знаком отличия Госкорпорации «РосАтом» – «За вклад в развитие атомной отрасли» I степени (2015 г.). В 2017 г. ему присвоено звание «Почетный гражданин города Челябинска».

Академик Андрей Владимирович Важенин является членом редакционных коллегий многих отечественных и зарубежных медицинских журналов онкологического и радиологического профиля.

Все перечисленные достижения Андрей Владимирович совершил за свой небольшой, по космическим меркам, трудовой период, благодаря личной высокой трудоспособности, энергичности, целеустремленности, трудолюбию и любознательности, а также завидной преданности профессии, которая стала, скорее, его образом жизни, чем обязанностью, и именно поэтому он пользуется заслуженным авторитетом среди коллег.

Друзья, коллеги, ученики от всей души поздравляют Андрея Владимировича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих планов.

*Коллектив Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины
Коллектив НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
Редакция «Сибирского онкологического журнала»*