

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 26.04.2018 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 15,25; усл. печ. л. 14,25; уч.-изд. л. 14,50.

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 17, № 2 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)

Л.М. Берштейн, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, 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. Удуг, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

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

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

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

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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

Ю. Кжышковска, 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)

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: 26.04.2018
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, № 2 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. Cherdyntseva, 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)

L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, 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. Chnykh, 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

Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Рошин Д.А., Качмазов А.А., Перепечин Д.В., Головащенко М.П. Медико-социальная и клиническая характеристика когорты пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря	5
Седова Е.С., Юсупов В.И., Воробьева Н.Н., Канищева Н.В., Масленникова А.В. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки	11
Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Анализ результатов применения флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиом высокой степени злокачественности ...	18

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лисин В.А. Оценка эффективности фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований по критерию ранних лучевых реакций	27
---	----

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А., Пикин О.В. Классификация легочных метастазов: возможности применения в клинической практике	34
Мерзликин Н.В., Цхай В.Ф., Бражникова Н.А., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Максимов М.А., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. Криохирurgia опухолей печени	41

ОБЗОРЫ

Красильников М.А., Щербаков А.М., Семина С.Е. Экзосомы и формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток	49
Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., Алиев В.А., Гордеев С.С., Дадыев И.А. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких	60
Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И. Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике	71
Семьянихина А.В., Филиппова М.Г., Архипова О.Н., Любченко Л.Н. Наследственная увеальная меланома: обзор литературы и клинический случай	82
Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморрадиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор)	89
Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Анхимова Л.Е. Спаечный процесс как проблема абдоминальной оперативной онкологии	95

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н., Кудрявцев Д.Д., Агабабян Т.А., Куприянова Е.И. Хирургическое лечение регионарного рецидива рака желудка после комбинированного лечения с неоадьювантной химиолучевой терапией (клиническое наблюдение) ...	104
Колomeйцева А.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., Емельянова Г.С., Бохян В.Ю., Феденко А.А. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного аденокортикального рака. Клинический случай	111
Беляев В.С., Несытых А.А., Дыхно Ю.А., Версенёв А.А., Лалетин И.А., Козина Ю.В. Пластика тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы	118

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Alexeev B.Ya., Roshchin D.A., Kachmazov A.A., Perepechin D.V., Golovashchenko M.P. Social and clinical characteristics of patients with non-muscle-invasive bladder cancer	5
Sedova E.S., Jusupov V.I., Vorobjeva N.N., Kanischeva N.V., Maslennikova A.V. The effectiveness of low level laser therapy for prevention and treatment of radiation-induced mucositis	11
Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. Outcomes of 5-ALA fluorescence-guided surgery for high grade gliomas	18

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Lisin V.A. Assessment of the efficacy of dose radiation therapy regimens for treating cancer according to criteria for early toxicity of radiotherapy	27
--	----

PRACTICE OF ONCOLOGY

Smolenov E.I., Ragulin Yu.A., Pikin O.V. Classification of pulmonary metastases: potential application in clinical practice	34
Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Komkova T.B., Salo V.N., Maximov M.A., Navasardan V.G., Noroeva T.A. Cryosurgery of liver tumors	41

REVIEWS

Krasilnikov M.A., Scherbakov A.M., Semin S.E. Exosomes and development of tumor cell resistant phenotype	49
Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu., Aliev V.A., Gordeev S.S., Dadyev I.A. Prognostic factors in the treatment of lung metastases from colorectal cancer	60
Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I. Radiopharmaceuticals based on the glucose derivatives for tumor diagnosis	71
Semyanikhina A.V., Filippova M.G., Arkhipova O.N., Lyubchenko L.N. Hereditary uveal melanoma: a review of literature and a case report	82
Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Thermoradiotherapy in combined modality treatment for rectal cancer (Literature review)	89
Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Ankhimova L.E. Adhesive process as a problem of oncology abdominal operative surgery	95

CASE REPORTS

Skoropad V.Yu., Kostyuk I.P., Evdokimov L.V., Titova L.N., Kudryavtsev D.D., Agababian T.A., Kuprianova E.I. Surgical treatment of regional recurrence from gastric cancer after multimodal treatment with neoadjuvant chemoradiotherapy (A case report)	104
Kolomeytseva A.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F., Emelianova G.S., Bokhian V.Y., Fedenko A.A. Somatostatin receptors as potential therapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report	111
Belyaev V.S., Nesytyh A.A., Dykhno Y.A., Versenyov A.A., Laletin I.A., Kozina Y.A. Pelvic floor reconstruction with gluteus maximus flap after extralevator abdominoperineal excision of the rectum	118

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-5-10
УДК: 616.62-006.6

Для цитирования: Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Рощин Д.А., Качмазов А.А., Перепечин Д.В., Головащенко М.П. Медико-социальная и клиническая характеристика когорты пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 5–10. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-5-10.
For citation: Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Alexeev B.Ya., Roshchin D.A., Kachmazov A.A., Perepechin D.V., Golovashchenko M.P. Social and clinical characteristics of patients with non-muscle-noninvasive bladder cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 5–10. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-5-10.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев, Д.А. Рощин, А.А. Качмазов,
Д.В. Перепечин, М.П. Головащенко**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: dr89031990702@gmail.com

Аннотация

Методом сплошного наблюдения был проведен ретроспективный анализ базы данных 581 медицинской карты стационарных больных пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Из 581 больного, включенного в когорту исследования, 114 женщин и 467 мужчин: коэффициент преобладания мужчин в когорте составил 4,1 к 1. Среди мужской популяции доминирующая возрастная группа представлена лицами среднего возраста – 45,8 % всех обратившихся за медицинской помощью. На пожилых мужчин приходится 33,4 %, а доля мужчин моложе 44 лет составляет 16 % от всех заболевших. Среди женщин более половины – лица пожилого возраста (58,7 %), доля женщин среднего возраста равна 26,5 %, на лиц старческого возраста приходится 14,3 %. При сопоставлении возрастной структуры пациентов с их полом отмечается статистически значимый сдвиг в преобладании среди болеющих женщин лиц пожилого возраста. При этом доля болеющих женщин среднего возраста почти в два раза меньше соответствующей доли мужчин данной возрастной группы. Значимым отличием является также почти полное отсутствие среди больных женщин лиц молодого возраста. Подавляющее большинство пациентов, составивших когорту исследования, являются жителями Центрального федерального округа с преимущественным проживанием в г. Москве и Московской области. Как мужская, так и женская части когорты пациентов в большей степени подвержены негативному воздействию табакокурения (в настоящем и в анамнезе). Представители обоих полов с существенным, почти трехкратным преобладанием мужчин, отмечают периоды экспозиции химических канцерогенов, связанные с особенностями профессиональной деятельности. Также среди мужчин и женщин с долей в 3,2 и 1,9 % установлены факты наличия в анамнезе проведения лучевой терапии. При изучении локализации опухолевого узла установлено преимущественное поражение стенки органа, в два раза реже поражается дно пузыря, с частотой 13 и 9 % патологический процесс развивается в шейке и на верхушке органа. Мультицентрическая локализация опухоли встречается у 6 % пациентов когорты. В структуре глубины поражения мочевого пузыря опухолевым процессом доминирует Grade 1, установленная у 53 % пациентов. Более глубокое поражение, характеризующееся как Grade 2, 3, выявлено у 29 и 18 % пациентов соответственно. Установлено, что по изученным параметрам когорты воспроизводит основные закономерности и характеристики для данной категории пациентов.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, структура, факторы риска, медико-социальная характеристика.

Рак мочевого пузыря занимает девятое место в мире по частоте выявления, при этом в любой момент времени около 2,7 млн человек на земле

болеют этой формой злокачественного новообразования [1]. Ежегодно на планете диагностируется более 380 тыс. новых случаев заболевания и кон-

✉ Каприн Андрей Дмитриевич, e-mail: dz89031990702@gmail.com

статируется более 150 тыс. смертей, обусловленных рассматриваемой патологией. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 3,8 к 1 [2]. Несмотря на значительное преобладание мужчин, у женщин доказано более агрессивное течение опухолевого процесса с худшим прогнозом для жизни. Подобную закономерность многие авторы склонны связывать с более поздней выявляемостью заболевания у женщин, находящихся в более преклонном возрасте [3]. По результатам проведенного в США ретроспективного исследования 5-летней выживаемости и смертности лиц, страдающих раком мочевого пузыря, охватывавшего период времени с 1973 по 2009 г., было показано отсутствие существенной положительной динамики смертности населения за более чем тридцатилетний временной отрезок, что свидетельствует о существующих системных и нерешенных проблемах в области диагностики заболевания, его мониторинга и организации эффективной медицинской помощи данной категории пациентов [4]. В мире предпринимались многочисленные попытки создания прогностических моделей выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря, в том числе с мышечно-неинвазивной его формой [5, 6], однако их применимость в условиях российской действительности остается дискуссионной. Это требует разработки более сбалансированной системы прогноза 5- и 10-летней выживаемости таких пациентов с высокой чувствительностью и специфичностью критериальной панели.

Цель исследования – дать медико-социальную характеристику лиц, проживающих в России и вошедших в когорту пациентов для разработки национальной системы прогноза длительной выживаемости больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Материал и методы

Методом сплошного наблюдения был проведен ретроспективный анализ базы данных 584 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (РМП), обратившихся за медицинской помощью в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва) за период с 2004 по 2012 г. В рамках данной работы была дана медико-социальная характеристика пациентов: были рассчитаны экстенсивные коэффициенты, характеризующие половозрастную структуру когорты исследуемых пациентов, географическое распределение больных, включенных в исследование, их подверженность воздействию факторов с доказанным влиянием на процесс формирования опухоли. Кроме того, на основании ре-

зультатов инструментальных и морфологических методов исследования, отраженных в медицинской документации пациентов, проведен анализ таких клинических параметров, как локализация опухолевого процесса, глубина поражения по классификации ВОЗ (1973) [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [8], использовали параметрический (Ньюмена – Кейлса) и непараметрический (χ^2) критерии. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа. Использовали пакет программ по статистике SPSS «Statistics 10.2».

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования изучили половую и возрастную структуру включенных в работу пациентов (рис. 1). Из 581 больного, прошедшего стационарное лечение в двух профильных научно-практических учреждениях, на 114 женщин приходилось 467 мужчин. Коэффициент преобладания мужчин в когорте составил 4,1 к 1, что соответствует литературным данным и мировым трендам [9] с некоторым дополнительным преобладанием мужчин. Распределение пациентов по возрастным группам проведено в соответствии с действующей классификацией возрастов, принятой ВОЗ [10].

Среди мужской популяции доминирующая возрастная группа представлена лицами среднего возраста (от 45 до 59 лет). На ее долю приходится почти половина (45,8 %) всех обратившихся за медицинской помощью. Второе место по частоте выявления мышечно-неинвазивного РМП занимает группа пожилых мужчин от 60 до 74 лет – 33,4 %.

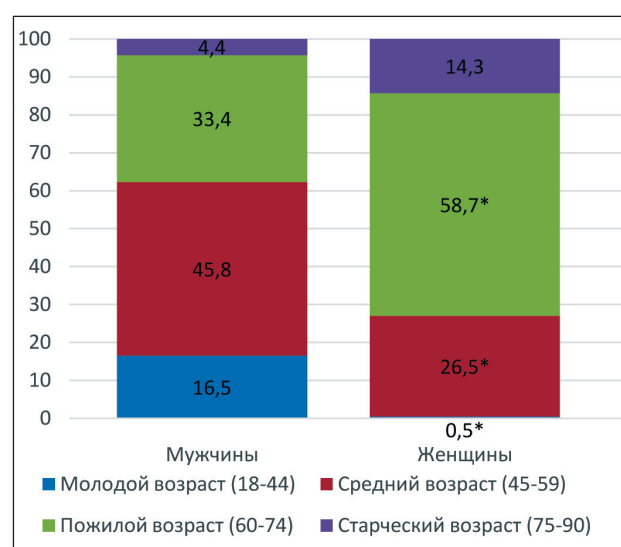


Рис. 1. Половозрастная структура когорты пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (в % к общему числу пациентов соответствующего пола). Примечание: * – различия при сравнении с соответствующей группой категории «Мужчины» статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2)

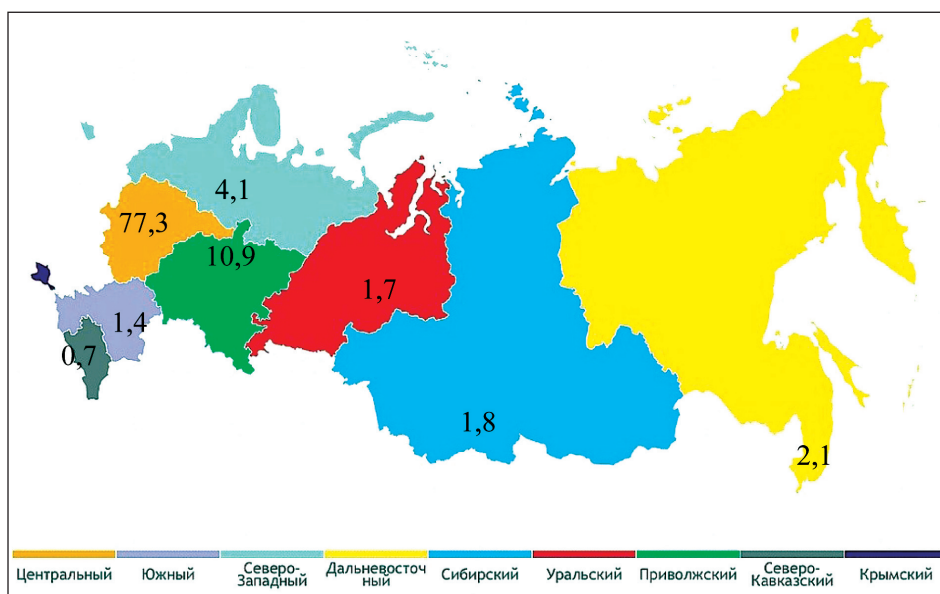


Рис. 2. Распределение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря по месту проживания (в % к общему объему когорты по федеральным округам)

Довольно высока среди болеющих мужчин доля лиц моложе 44 лет, на которых приходится более 16 % от всех заболевших. В структуре обратившихся лица старческого возраста составляют 4,4 %. Иначе выглядит возрастная характеристика женщин, страдающих злокачественным новообразованием мочевого пузыря: более половины обследованных – это женщины пожилого возраста – 58,7 %, доля женщин среднего возраста равна 26,5 %, на лиц старческого возраста приходится 14,3 %. Самой малочисленной группой в структуре болеющих женщин являются молодые женщины в возрасте до 44 лет, на их долю приходится не более 0,5 %.

При сопоставлении возрастной структуры пациентов с их полом отмечается статистически значимый сдвиг в преобладании среди болеющих женщин лиц пожилого возраста. При этом доля болеющих женщин среднего возраста почти в 2 раза меньше соответствующей доли мужчин данной возрастной группы. Значимым отличием является также и почти полное отсутствие среди больных женщин лиц молодого возраста, тогда как в категории мужчин на их долю приходится около 16 %.

Географическое распределение пациентов представлено без учета пола в соответствии с

федеративным делением Российской Федерации на федеральные округа (рис. 2). Подавляющее большинство пациентов, составивших когорту исследования, являются жителями Центрального федерального округа с преимущественным проживанием в г. Москве и Московской области, 10,9 % пациентов проживают в субъектах федерации, входящих в состав Приволжского федерального округа. Третьим по уровню представительства является Северо-Западный федеральный округ. Доля жителей регионов из других федеральных округов не превышает 2,1 % (Дальневосточный округ – 2,1 %, Сибирский – 1,8 %, Уральский – 1,7 %, Южный – 1,4 % и Северо-Кавказский – 0,7 %), что можно объяснить как территориальной отдаленностью от федерального центра, являющегося клинической и исследовательской базой проводимого исследования, так и высоким уровнем развития специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в таких округах, как Северо-Западный, Сибирский, Уральский.

В настоящее время доказана роль табакокурения [11, 12], воздействия ароматических химических веществ – бензо-производных (бензапирен) и ариламинов (2-нафтиламин, толуоидин, 4,4-метиландианилин и др.), используемых в произ-

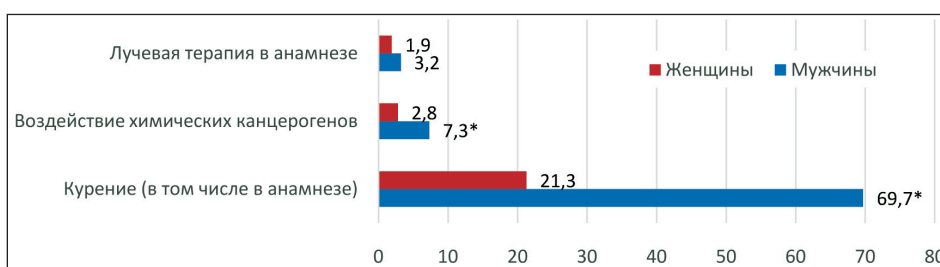


Рис. 3. Частота выявления факторов риска развития заболевания у пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (в % к общему числу пациентов соответствующего пола). Примечание: * – различия при сравнении с соответствующей группой категории «Женщины» статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2)

Таблица

Клиническая характеристика опухолевого процесса при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

Клинический критерий	Доля
Локализация опухолевого узла в мочевом пузыре	
Дно	24 %
Шейка	13 %
Верхушка	9 %
Стенка	48 %
Мультицентрическая локализация	6 %
Стадия развития опухоли по WHO, 1973	
Grade 1	53 %
Grade 2	29 %
Grade 3	18 %

водстве лакокрасочных материалов, кожевенной, текстильной, резинотехнической промышленности [13–15], а также предшествующей лучевой терапии по поводу рака предстательной железы, злокачественных новообразований гинекологической сферы [16] в возникновении РМП.

В рамках проведенного исследования изучили частоту встречаемости указанных факторов в популяции обследованных лиц с мышечно-неинвазивной формой онкологического заболевания (рис. 3). Как мужская, так и женская части когорты пациентов в большей степени подвержены негативному воздействию табакокурения (в настоящем и в анамнезе). Несмотря на то, что прекращение курения значительно снижает риск формирования РМП, вероятность возникновения заболевания у таких лиц значительно выше, чем у никогда не куривших. Именно это обстоятельство и послужило основанием включить в обсуждаемую рубрику и случаи курения в прошлом [12, 13]. Обращает на себя внимание, что, как и в целом в популяции, доля курящих женщин среди обследуемых паци-

ентов ниже по сравнению с мужчинами. Представители обоих полов с существенным, почти трехкратным преобладанием мужчин, отмечают периоды экспозиции химических канцерогенов, связанные с особенностями профессиональной деятельности. Также среди мужчин и женщин с долей в 3,2 и 1,9 % в анамнезе установлены факты проведения лучевой терапии.

При проведении клинического анализа пациентов в рамках настоящей работы мы посчитали целесообразным остановиться на таких характеристиках опухолевого процесса, как преимущественная локализация опухоли и ее стадийность по классификации ВОЗ (1973) [7] (таблица). При изучении локализации опухолевого узла установлено преимущественное поражение стенки органа, в 2 раза реже поражается дно пузыря, в шейке и на верхушке органа процесс развивается с частотой 13 и 9 % соответственно. Мультицентрическая локализация РМП встречается у 6 % пациентов когорты. В структуре глубины поражения мочевого пузыря опухолевым процессом доминирует Grade 1 – форма CIS (carcinoma in situ), установленная у 53 % пациентов. Более глубокое поражение – Grade 2, 3 – выявлено у 29 и 18 % пациентов соответственно.

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного медико-социального исследования установлены закономерности половозрастной, географической структуры когорты пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, сформированной для разработки прогностической модели 5- и 10-летней выживаемости. Показано наличие факторов риска развития заболевания, охарактеризована локализация и глубина поражения органа опухолевым процессом. Установлено, что по изученным параметрам когорты воспроизводит основные закономерности и характеристики для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun; 27 (3): 289–93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Fajkovic H., Halpern J.A., Cha E.K., Bahaduri A., Chromecki T.F., Karakiewicz P.I., Breinl E., Merseburger A.S., Shariat S.F. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol.* 2011 Aug; 29 (4): 457–63. doi: 10.1007/s00345-011-0709-9.
4. Abdollah F., Gandaglia G., Thuret R., Schmitges J., Tian Z., Jeldres C., Passoni N.M., Briganti A., Shariat S.F., Perrotte P., Montorsi F., Karakiewicz P.I., Sun M. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun; 37 (3): 219–25. doi: 10.1016/j.canep.2013.02.002.
5. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffoux C., Denis L., Newling D.W., Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar; 49 (3): 466–5; discussion 475–7.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E., Unda M., Martinez-Piñero L., Gonzalez M., Portillo J., Ojea A., Pertusa C., Rodriguez-Molina J., Camacho J.E., Rabadan M., Astobiza A., Montesinos M., Isorna S., Muntanola P., Gimeno A., Blas M., Martinez-Piñero J.A. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182 (5): 2195–203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016.

7. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. The World Health Organization. International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec; 22 (12): 1435–48.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 467.
9. Cárdenas-Turanzas M., Cooksley C., Pettaway C.A., Sabichi A., Grossman H.B., Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (1): 169–175.
10. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G., Grossman H.B., Herr H., Karakiewicz P., Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013; 63 (2): 234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
11. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Abnet C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17; 306 (7): 737–45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
12. Gandini S., Botteri E., Iodice S., Boniol M., Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1; 122 (1): 155–64.
13. Harling M., Schablon A., Schedlbauer G., Dulon M., Nienhaus A. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2010 May; 67 (5): 351–8. doi: 10.1136/oem.2009.050195.
14. Weistenhofer W., Blaszkewicz M., Bolt H.M., Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71 (13–14): 906–10. doi: 10.1080/15287390801988681.

15. Zelefsky M.J., Housman D.M., Pei X., Alicikus Z., Magsanoc J.M., Dauer L.T., St Germain J., Yamada Y., Kollmeier M., Cox B., Zhang Z. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1; 83 (3): 953–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.034.

16. Nieder A.M., Porter M.P., Soloway M.S. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008 Nov; 180 (5): 2005–9; discussion 2009–10. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.038.

Поступила 16.03.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Аполихин Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4617-3533. Author ID (Scopus): 683661. ORCID: 0000-0003-0206-043X.

Алексеев Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4692-5705. Author ID (Scopus): 651796.

Рошин Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3279-3170. Author ID (Scopus): 695562.

Качмазов Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3092-8047. Author ID (Scopus): 793473.

Переpečин Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6170-6832. Author ID (Scopus): 689150. ORCID: 0000-0002-8566-314X.

Головашенко Максим Петрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8082-1075. Author ID (Scopus): 714890.

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

SOCIAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, B.Ya. Alexeev, D.A. Roshchin, A.A. Kachmazov, D.V. Perepechin, M.P. Golovashchenko

National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia
3, Second Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: dr89031990702@gmail.com

Abstract

A retrospective analysis of medical records of 581 patients with non-muscle-invasive bladder cancer was carried out. Out of these patients, there were 467 men and 114 women, with a male-to-female ratio of 4:1. Among males, the highest incidence of non-muscle-invasive bladder cancer occurred in age range 45–59 year followed by age groups 60–74 and 18–44 years, representing 45.8 %, 33.4 %, and 16 %, respectively. For females, the highest incidence rate was observed in the 60 to 74 age group (58.7 %). Women aged 45–59 and 75–90 years represented 26.5 % and 14.3 %, respectively. The proportion of women aged 45–49 years was almost half the proportion of men of this age group. Among female patients, there were very few women under 44 years. The vast majority of patients were residents of the Central Federal District with a primary residence in Moscow and the Moscow region. Both male and female patients were more susceptible to negative effects of smoking. Both male and female patients experienced occupational exposure to chemical carcinogens, with 3:1 male predominance. Men represented a higher proportion of those who received radiation therapy as compared to women (3.2 % versus 1.9 %). The bladder wall was the most frequent site of tumor location. The bladder fundus invasion occurred two times less frequently. The frequency of the bladder neck and apex invasion was 13 % and 9 %, respectively. Multicentric bladder cancer was observed in 6 % of the patients. Grade 1 cancer was the most common (53 %) followed by grade 2 and grade 3 (29 % and 18 %, respectively). According to results obtained, the studied cohort demonstrates the main social and clinical characteristics for patients with non-muscle-invasive bladder cancer.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, risk factors, medical-social characteristics.

REFERENCES

1. Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun; 27 (3): 289–93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Fajkovic H., Halpern J.A., Cha E.K., Bahadori A., Chromecki T.F., Karakiewicz P.I., Breinl E., Merseburger A.S., Shariat S.F. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol.* 2011 Aug; 29 (4): 457–63. doi: 10.1007/s00345-011-0709-9.
4. Abdollah F., Gandaglia G., Thuret R., Schmitges J., Tian Z., Jeldres C., Passoni N.M., Briganti A., Shariat S.F., Perrotte P., Montorsi F., Karakiewicz P.I., Sun M. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun; 37 (3): 219–25. doi: 10.1016/j.canep.2013.02.002.
5. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffieux C., Denis L., Newling D.W., Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar; 49 (3): 466–5; discussion 475–7.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E., Unda M., Martinez-Piñero L., Gonzalez M., Portillo J., Ojea A., Pertusa C., Rodriguez-Molina J., Camacho J.E., Rabadan M., Astobieta A., Montesinos M., Isorna S., Muntanola P., Gimeno A., Blas M., Martinez-Piñero J.A. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182 (5): 2195–203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016.
7. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. The World Health Organization. International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec; 22 (12): 1435–48.
8. Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow, 1999. 467. [in Russian]
9. Cárdenas-Turanzas M., Cooksley C., Pettaway C.A., Sabichi A., Grossman H.B., Elting L. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (1): 169–175.
10. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G., Grossman H.B., Herr H., Karakiewicz P., Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013; 63 (2): 234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
11. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Abnet C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17; 306 (7): 737–45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
12. Gandini S., Botteri E., Iodice S., Boniol M., Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1; 122 (1): 155–64.
13. Harling M., Schablon A., Schedlbauer G., Dulon M., Nienhaus A. Bladder Cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2010 May; 67(5): 351–8. doi: 10.1136/oem.2009.050195.
14. Weistenhofer W., Blaszkewicz M., Bolt H.M., Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71 (13–14): 906–10. doi: 10.1080/15287390801988681.
15. Zelefsky M.J., Housman D.M., Pei X., Alicikus Z., Magsanoc J.M., Dauer L.T., St Germain J., Yamada Y., Kollmeier M., Cox B., Zhang Z. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 1; 83 (3): 953–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.034.
16. Nieder A.M., Porter M.P., Soloway M.S. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol.* 2008 Nov; 180 (5): 2005–9; discussion 2009–10. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.038.

Received 16.03.18
Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Oleg I. Apolikhin, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Urology and Interventional Radiology affiliated to the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 683661. ORCID: 0000-0003-0206-043X.

Boris Ya. Alexeev, MD, Professor, Deputy Director for Science, National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 651796.

Dmitriy A. Roshchin, MD, PhD, Research Institute of Urology and Interventional Radiology affiliated to the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 695562.

Alexandr A. Kachmazov, MD, PhD, Research Institute of Urology and Interventional Radiology affiliated to the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 793473.

Dmitriy V. Perepechin, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Urology and Interventional Radiology affiliated to the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 689150. ORCID: 0000-0002-8566-314X.

Maksim P. Golovashchenko, MD, PhD, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology affiliated to National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 714890.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Седова Е.С., Юсупов В.И., Воробьева Н.Н., Канищева Н.В., Масленникова А.В. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 11–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-11-17.
For citation: Sedova E.S., Jusupov V.I., Vorobjeva N.N., Kanischeva N.V., Maslennikova A.V. The effectiveness of low level laser therapy for prophylaxis and treatment of radiation-induced mucositis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 11–17. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-11-17.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО МУКОЗИТА ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ

Е.С. Седова^{1,2}, В.И. Юсупов³, Н.Н. Воробьева³, Н.В. Канищева^{1,2},
А.В. Масленникова^{1,2}

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Нижний Новгород, Россия¹
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E-mail: elenaphinagina@gmail.com¹
ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Нижний Новгород, Россия²
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190. E-mail: elenaphinagina@gmail.com²
Институт фотонных технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, г. Троицк, Россия³
108840, г. Троицк, ул. Пионерская, 2. E-mail: iouss@yandex.ru³

Аннотация

При проведении лучевой/химиолучевой терапии опухолей полости рта и глотки наиболее частым и клинически значимым побочным эффектом лечения является мукозит – повреждение слизистой оболочки полости рта и глотки. В качестве одного из нефармакологических методов его профилактики и лечения используется низкоэнергетическое лазерное излучение (НИЛИ). **Целью исследования** было изучение эффективности НИЛИ красного диапазона для профилактики и лечения мукозита слизистой оболочки полости рта и глотки. **Материалы и методы.** В протокол включены 48 пациентов, получавших лучевую/химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований полости рта, ротоглотки и носоглотки, которые случайным образом были разделены на две группы. В первой группе (28 пациентов) проводилась коррекция осложнений химиолучевой терапии в соответствии со стандартами клиники. Во второй группе (20 пациентов) дополнительно использовалось воздействие на слизистую оболочку низкоинтенсивным лазерным излучением (длина волны 635 нм, мощность 5 мВт) 3 раза в нед в течение 3 мин перед сеансом облучения, начиная с первого дня лечения. **Результаты.** В группе воздействия НИЛИ отмечалось статистически значимое снижение частоты и тяжести мукозита, а также снижение выраженности болевого синдрома по сравнению с группой стандартной коррекции мукозита. Статистически значимых различий по критерию появления первых симптомов побочных эффектов и по критерию продолжительности мукозита наиболее тяжелой степени выявлено не было. НИЛИ является эффективным и доступным методом, позволяющим существенно снизить частоту и тяжесть побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии.

Ключевые слова: мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки, рак полости рта и глотки, низкоинтенсивное лазерное излучение, лучевая/химиолучевая терапия.

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 20 % [1]. В 70 % случаев одним из обязательных компонентов лечения данной категории пациентов являются различные варианты химиолучевой терапии [2]. Наиболее частым и значимым побочным эффектом нехирургического лечения является мукозит – повреждение слизистой оболочки полости рта и глотки [3]. Кроме

того, мукозит является практически неизбежным осложнением аллогенной трансплантации костного мозга по поводу гемобластозов [4].

Термином «мукозит» описывается клиническое состояние, характеризующееся гиперемией и отеком слизистой, а также появлением изъязвлений и фибринозного налета. Субъективно мукозит проявляется выраженным болевым синдромом и сухостью во рту, что приводит к на-

рушению жевания и глотания [5]. Общая частота мукозитов III–IV степени варьирует от 34 до 78 % и зависит от суммарно-очаговой дозы, режима фракционирования, использования химиотерапии, возраста и пола пациента, состояния полости рта [6]. Его коррекция может потребовать зондового питания, незапланированных перерывов в лечении и интенсивной поддерживающей терапии. С увеличением агрессивности режимов лучевой и химиотерапии важность мукозита как фактора, лимитирующего токсичность лечения, возрастает, делая его коррекцию приоритетной проблемой клинической онкологии [7]. Коррекция данного осложнения включает как локальное воздействие на слизистую, так и системные лекарственные и нефармакологические методы лечения [8]. Среди нефармакологических методов особое место занимает низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), механизмы действия которого изучаются в течение последних 20 лет [9]. Предполагается, что излучение гелий-неонового лазера красного и ближнего инфракрасного диапазона (длина волны 600–1100 нм) низкой мощности (до 100 мВт/см²) способно воздействовать на внутриклеточные фотоакцепторы, запуская первичные фотобиологические реакции на молекулярном, субклеточном и клеточном уровне и повышая функциональную активность клеток [10].

Продemonстрировано, что НИЛИ уменьшает частоту и тяжесть мукозита как у пациентов, получающих лучевую/химиолучевую терапию по поводу опухолей полости рта и глотки, так и у больных, перенесших трансплантацию костного мозга [11]. Исследования, посвященные изучению эффективности НИЛИ как метода профилактики и лечения мукозита, выполнялись при различных вариантах лазерного воздействия (длина волны, интенсивность, зона воздействия, длительность сеансов и интервалы между ними), что существенно затрудняет сравнение и интерпретацию результатов. Не предложены оптимальные режимы воздействия, которые могут быть эффективно использованы у большинства пациентов [12].

Цель исследования – изучение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения красного диапазона для профилактики и лечения мукозита у пациентов, получающих лучевую/химиолучевую лечение по поводу рака слизистой полости рта и глотки.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках первой фазы клинического протокола в соответствии с разрешением локального этического комитета Нижегородской государственной медицинской академии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Всего в протокол были включены 48 больных со злокачественными новообразованиями полости

рта (n=30) и глотки (n=18), которым проводилась лучевая/химиолучевая терапия по поводу данного заболевания. Большинство пациентов (85 %) составили мужчины.

Первая и вторая стадии опухолевого процесса были диагностированы у 12 (25 %), третья и четвертая – у 36 (75 %) человек. Лучевая/химиолучевая терапия в качестве основного метода лечения была проведена у 38 (79 %) больных. Суммарно-очаговая доза составила от 64 до 70 Гр в зависимости от плана облучения. Предоперационный курс лучевой терапии (СОД 44–46 Гр) получили 3 пациента, послеоперационный (СОД 44–50 Гр) – 7 пациентов. Облучение проводилось на линейных ускорителях PhilipsSL 75 (6 МэВ), Varian Clinac 600 (6 МэВ) и Novalis Tx (6 МэВ) и гамма-аппарате Terabalt (⁶⁰Co) в режиме стандартного фракционирования (2 Гр в день, 5 дней в нед). Были реализованы 2D- (29 пациентов), 3D-конформное (15 пациентов) и IMRT (4 пациента) планы облучения. Большинству пациентов (n=38, 79 %) был проведен курс химиолучевой терапии, 10 больным – лучевая терапия без дополнительных воздействий (таблица).

Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В первой группе (n=28) проводилась профилактика и коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники (полоскание полости рта антисептиком и отварами трав с противовоспалительным эффектом, анальгетики, кортикостероиды, антибиотики и противогрибковые препараты). Во второй группе больным дополнительно проводилось местное бесконтактное НИЛИ на слизистую оболочку полости рта. Группы были сопоставимы по локализации, распространенности, морфологическому строению новообразований, возрасту и полу пациентов, а также не различались в отношении планов облучения.

Низкоинтенсивное лазерное излучение выполняли с использованием аппарата «Лазмик» (НИЦ Матрикс, Россия) с длиной волны 635 нм и мощностью излучения 5 мВт, сертифицированного для применения в России. Профилактика мукозита проводилась 3 раза в нед перед сеансом лучевой/химиолучевой терапии; вся область слизистой оболочки обрабатывалась большим пятном НИЛИ с экспозицией 3 мин. Никаких побочных явлений, кроме чувства небольшого тепла в полости рта, пациенты не ощущали.

Оценка тяжести побочных эффектов облучения со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по следующим критериям: максимальная степень тяжести мукозита на протяжении курса лечения (в соответствии со шкалой RTOG/ERTOG) [13], продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени (в днях), сроки появления клинических симптомов мукозита с момента начала облучения и необходимость назначения различных анальгетиков (местная анестезия лидокаин-спреем, нестероидные противовоспа-

Таблица

Общая характеристика пациентов

Показатель	Группы больных	
	Стандартная коррекция (n=28)	НИЛИ (n=20)
Пол		
Мужчины	4 (86 %)	17 (85 %)
Женщины	4 (14 %)	3 (15 %)
Возраст (средний возраст)	37–79 лет (55 лет)	40–75 лет (57 лет)
Локализация опухоли		
Полость рта	17 (61 %)	13 (65 %)
Ротоглотка	10 (36 %)	5 (25 %)
Носоглотка	1 (3 %)	2 (10 %)
Стадия заболевания		
I	2 (7 %)	1 (5 %)
II	2 (7 %)	7 (35 %)
III	12 (43 %)	6 (30 %)
IV	12 (43 %)	6 (30 %)
Режим лучевой терапии		
Предоперационная ЛТ	3 (11 %)	0
Послеоперационная ЛТ	5 (18 %)	2 (10 %)
ЛТ/ХЛТ по радикальной программе	20 (71 %)	18 (90 %)
Методика облучения		
2D	16 (57 %)	13 (65 %)
3D-конформное	10 (36 %)	5 (25 %)
IMRT	2 (7 %)	2 (10 %)
Лучевая/химиолучевая терапия	6 (21,5 %)/22(78,5 %)	4(20 %)/16(80 %)

лительные препараты, опиоидные анальгетики). Учитывалось количество и продолжительность вынужденных перерывов лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась путем построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 [14]. В качестве статистически значимого порогового уровня было принято значение $p=0,05$.

Результаты

Первым этапом работы был анализ частоты и максимальной степени тяжести мукозита в зависимости от метода его коррекции. У пациентов, получавших коррекцию побочных эффектов лучевой терапии в соответствии со стандартами клиники, му-

козит I степени был выявлен у 1 (3,6 %), II степени – у 14 (50 %) пациентов, III степени – у 13 (46,4 %) больных. В группе больных с дополнительным применением НИЛИ в 4 (20 %) случаях не наблюдалось объективных симптомов мукозита и жалоб в процессе лечения (мукозит нулевой степени). У 6 (30 %) пациентов был зарегистрирован мукозит I степени, т.е. появление гиперемии на слизистой оболочке. У 8 (40 %) пациентов отмечалось появление единичных эрозий и налетов на слизистой оболочке – мукозит II степени. Мукозит III степени (сливные налеты на слизистой оболочке и выраженный болевой синдром) наблюдались у 2 пациентов (рис. 1). Различия между группами оказались статистически значимыми ($\chi^2=64,14$, $p<0,0001$).

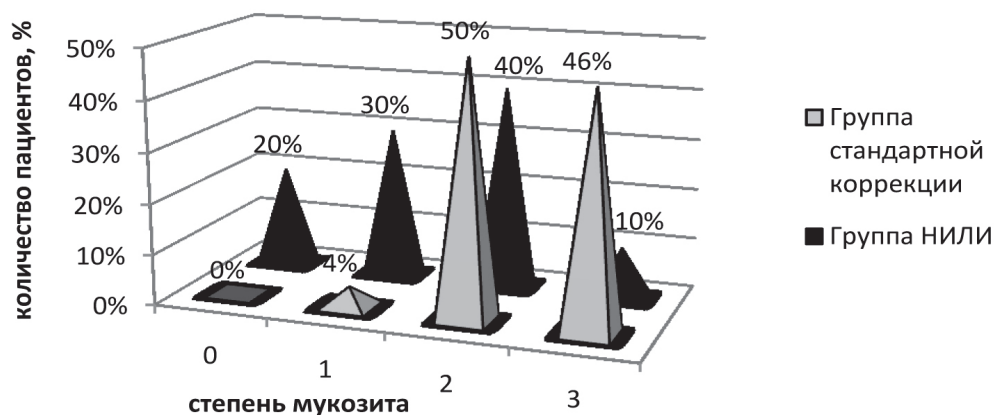


Рис. 1. Частота и степень тяжести мукозита в зависимости от метода коррекции

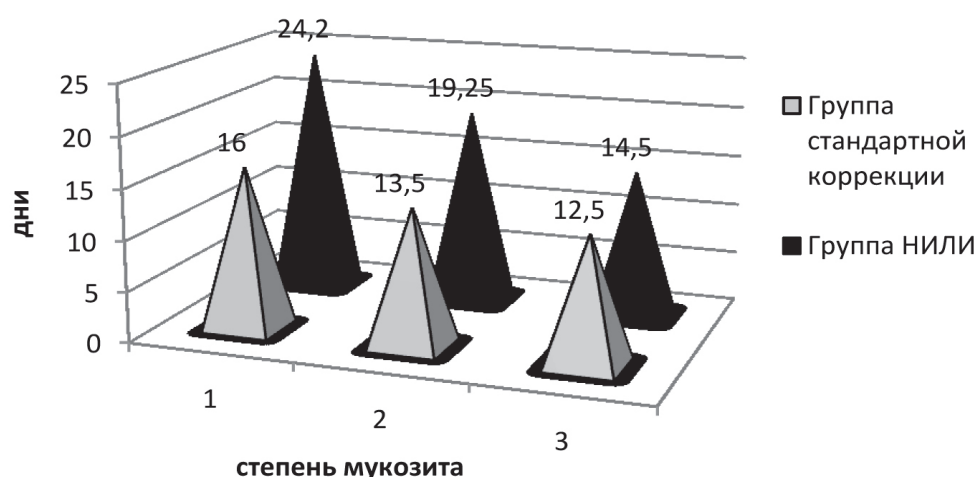


Рис. 2. Сроки появления начальных симптомов мукозита в зависимости от метода коррекции

При анализе сроков появления начальных симптомов побочных эффектов со стороны слизистой оболочки полости рта (жалобы пациента на боли при приеме пищи и появление гиперемии) выявлено, что при стандартной коррекции начальные симптомы мукозита I степени появились в среднем на 16-й день, мукозита II степени – в сроки от 9 до 20-го дня (в среднем – на 13-й день). Существенный разброс наблюдался при мукозитах III степени. У части пациентов начальные изменения слизистой оболочки появлялись на 6-й день после начала лучевой терапии, у 6 пациентов гиперемия слизистой оболочки наблюдалась, начиная с 11 дня от начала лучевой терапии. Средние сроки появления симптомов мукозита в этой группе составили 10 ± 4 дня.

Появление симптомов мукозита I степени при проведении НИЛИ отмечалось в среднем на 24-й день от начала лечения, в сроки от 10 до 32 дней, при мукозитах II степени – на 18-й день (разброс от 14 до 26 дней). Появление лучевых реакций у

двух пациентов с мукозитами III степени было зарегистрировано на 12 и 17-е сут от начала лечения. Статистически значимые различия между группами отсутствовали (рис. 2).

При анализе длительности проявлений мукозита наиболее тяжелой степени было выявлено, что при стандартной коррекции продолжительность мукозита I степени составила 8 дней (1 пациент), II степени – от 5 до 15 дней (в среднем – $8,8 \pm 3,1$ дня), продолжительность мукозита III степени – от 6 до 16 дней (в среднем – $10,3 \pm 3,0$ дня). При применении НИЛИ продолжительность мукозита I степени составила от 7 до 19 дней (в среднем – $11,8 \pm 4,5$ дня), II степени – от 3 до 10 дней (в среднем – $7 \pm 3,1$ дня), мукозита III степени – от 3 до 4 дней (в среднем – $3,5$ дня). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2=1,97$, $p=0,37$) (рис. 3).

При оценке выраженности болевого синдрома выявлено, что в группе со стандартной коррекцией осложнений обезболивание не потребовалось 4

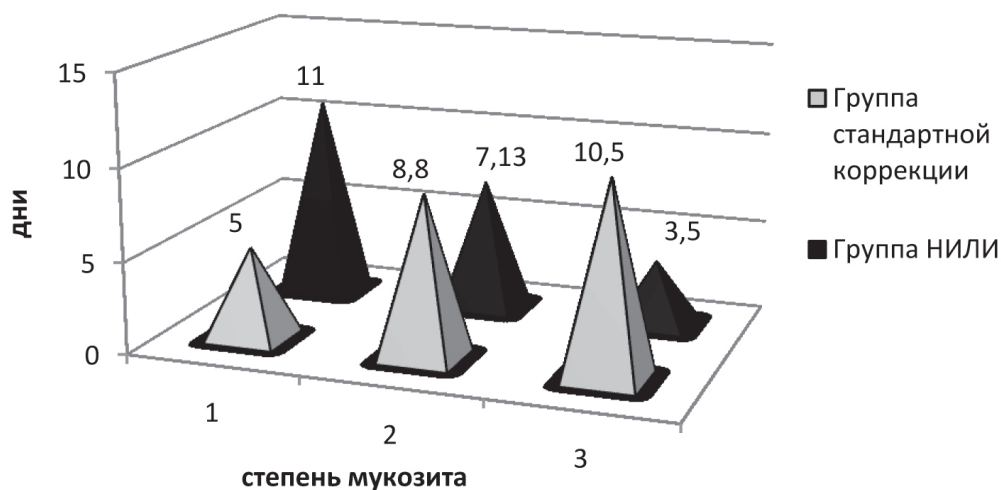


Рис. 3. Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени в зависимости от метода его коррекции

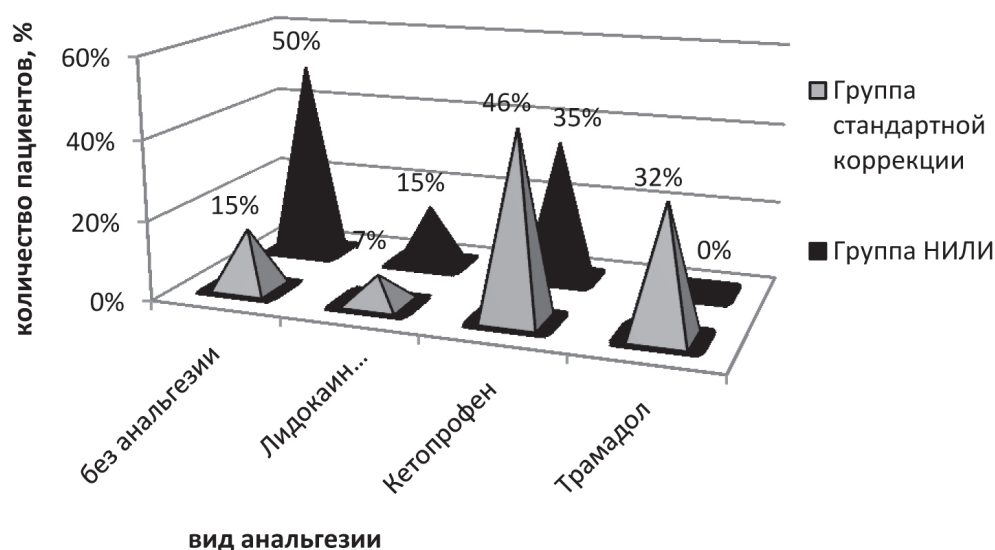


Рис. 4. Необходимость использования обезболивающих препаратов в зависимости от метода его коррекции

(14 %) пациентам, 2 (7 %) больным было назначено местное обезболивание («Лидокаин-спрей» для местной анестезии), 13 (46 %) – обезболивание Кетопрофеном, 9 (32 %) – введение Трамaдола (рис. 4). В группе с профилактическим применением лазерного излучения в обезболивании нуждались 10 (50 %) пациентов. Из них 3 (15 %) получили местное обезболивание, 7 (35 %) – инъекции Кетопрофена. Различия между группами оказались статистически значимыми ($\chi^2=29,29$, $p<0,0001$).

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что низкоинтенсивное лазерное излучение красного диапазона (длина волны 635 нм) является эффективным методом профилактики и лечения лучевого мукозита слизистой оболочки полости рта и глотки. Использование НИЛИ позволило достичь статистически значимого снижения частоты и тяжести побочных эффектов по сравнению с контрольной группой, что соответствует данным литературы [15]. Кроме того, применение НИЛИ способствовало более позднему появлению симптоматики и снижению длительности мукозита наиболее тяжелой степени, что совпадает с результатами, представленными в работе P.A.G. Carvalho et al. [16].

Важным критерием, характеризующим качество жизни пациентов в процессе лучевой/химиолучевой терапии, является степень выраженности болевого синдрома и потребность в анальгетиках. При сильной боли пациенты с опухолями полости рта и глотки испытывают затруднения жевания и глотания, что приводит к дополнительному истощению и повышению риска системных

осложнений, особенно в условиях химиолучевого лечения. Наше исследование подтвердило, что использование НИЛИ позволяет полностью отказаться от назначения опиоидных анальгетиков даже при развитии мукозита III степени. Различия между сравниваемыми группами по критерию необходимости использования обезболивающих оказались статистически значимыми. Полученные результаты соответствуют данным A.P. Gautam et al. [17].

При использовании НИЛИ с длиной волны 635 нм, мощностью излучения 5 мВт в данной работе мы доказали, что среднее время появления признаков лучевого мукозита II степени более позднее, чем при использовании лазерного излучения 660 нм при мощности излучения 5 и 15 мВт, применявшегося в работе P.A.G. Carvalho et al. [16]. Развитие мукозита II степени при НИЛИ мощностью 15 мВт в среднем наблюдалось на 13,5 день (разброс – 6–26 дней), мощностью 5 мВт – на 9,8 день (разброс – 4–14 дней), в то время как в нашей работе среднее начало развития мукозита II степени приходилось на $18,9 \pm 4,4$ дня (разброс – 14–26 дней).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что НИЛИ является эффективным методом, позволяющим существенно снизить частоту и тяжесть побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 16-02-00670 «Разработка метода профилактики и лечения побочных эффектов лучевой терапии на основе низкоинтенсивного лазерного излучения».

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 480.
2. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Денкина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2016; 4. Спецвыпуск 2: 55–63.
3. Jensen S.B., Peterson D.E. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. J Oral Pathol Med. 2014 Feb; 43 (2): 81–90. doi: 10.1111/jop.12135.
4. Silva G.B.L., Mendonça E.F., Bariani C., Antunes H.S., Silva M.A.G. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. Photomed Laser Surg. 2011 Jan; 29 (1): 27–31. doi: 10.1089/pho.2009.2699.
5. Масленникова А.В., Балалаева И.В., Гладкова Н.Д., Карабут М.М., Киселева Е.Б., Иксанов Р.Р., Ильин Н.И., Сокурено В.П. Прогнозирование степени тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии. Вопросы онкологии. 2009; 55 (5): 572–579.
6. Раджапова М.У., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Медведев В.С., Эфендиев В.А., Семин Д.Ю., Иванова И.Н., Дербугуев Д.Н., Исмаев П.А., Полюкин В.В. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разноточной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки. Сибирский онкологический журнал. 2011; 1: 11–15.
7. Dean J.A., Wong K.H., Welsh L.C., Jones A.B., Schick U., Newbold K.L., Bhide S.A., Harrington K.J., Nutting C.M., Gulliford S.L. Normal tissue complication probability (NTCP) modelling using spatial dose metrics and machine learning methods for severe acute oral mucositis resulting from head and neck radiotherapy. Radiother Oncol. 2016 Jul; 120 (1): 21–7. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.015.
8. Peterson D.E., Srivastava R., Lalla R.V. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. Oral Dis. 2015 Mar; 21 (2): 133–41. doi: 10.1111/odi.12167.
9. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Вусик М.В., Черемисина О.В. Использование низкоэнергетического лазера на парах меди в онкологической практике. Российский онкологический журнал. 1997; 3: 26–28.
10. Farivar S., Malekshahi T., Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. J Lasers Med Sci. 2014 Spring; 5 (2): 58–62.
11. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J., Treister N. S., Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Sep 8; 9 (9): e107418. doi: 10.1371/journal.pone.0107418.
12. Migliorati C., Hewson I., Lalla R.V., Antunes H.S., Estilo C.L., Hodgson B., Lopes N.N.F., Schubert M.M., Bowen J., Elad S. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Jan; 21 (1): 333–41. doi: 10.1007/s00520-012-1605-6.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (дата обращения 11.12.2017)
14. Calculation for the Chi-Square test. URL: <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm> (дата обращения 11.12.2017)
15. Antunes H.S., Schluckebier L.F., Herchenhorn D., Small I.A., Araújo C.M., Viêgas C.M.P., Rampini M.P., Ferreira E.M.S., Dias F.L., Teich V., Teich N., Ferreira C.G. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. Oral Oncol. 2016 Jan; 52: 85–90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.022.
16. Carvalho P.A.G., Jaguar G.C., Pellizzon A.C., Prado J.D., Lopes R.N., Alves F.A. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. Oral Oncol. 2011 Dec; 47 (12): 1176–81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021.
17. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S., Maiya A.G., Gudattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. J Photochem Photobiol B. 2015 Mar; 144: 51–6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011.

Поступила 11.12.17
Принята в печать 6.02.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Седова Елена Сергеевна, аспирант, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (г. Нижний Новгород, Россия). E-mail: elenaphinagina@gmail.com. Researcher ID: L-7871-2017. Author ID: 56880423800. ORCID: 0000-0003-4769-134X.

Юсупов Владимир Исаакович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, Институт фотоновых технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН (г. Москва, Россия). E-mail: iouss@yandex.ru. SPIN-код: 3121-9772. Researcher ID: B-4555-2013. Author ID: 15051423700.

Воробьева Наталья Николаевна, научный сотрудник, Институт фотоновых технологий РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН (г. Москва, Россия). E-mail: natalie.vorobieva@gmail.com. SPIN-код: 6708-5606. Researcher ID: K-1272-2013. Author ID: 6603607298. ORCID: 0000-0001-6698-1460.

Канищева Надежда Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (г. Нижний Новгород, Россия). E-mail: n.kanischeva@yandex.ru.

Масленникова Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (г. Нижний Новгород, Россия). E-mail: maslennikova.anna@gmail.com. SPIN-код: 7511-8393. Researcher ID: S-2734-2016. Author ID: 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

THE EFFECTIVENESS OF LOW LEVEL LASER THERAPY FOR PROVENTION AND TREATMENT OF RADIATION-INDUCED MUCOSITIS

E.S. Sedova^{1,2}, V.I. Jusupov³, N.N. Vorobjeva³, N.V. Kanischeva^{1,2}, A.V. Maslennikova^{1,2}

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia¹

10/1, Minina Square, 603005-Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: elenaphinagina@gmail.com¹

Nizhny Novgorod Regional Oncology Hospital, Nizhny Novgorod, Russia²

190, Rodionova Street, 603126-Nizhny Novgorod Russia. E-mail: elenaphinagina@gmail.com²

Institute of Photonic Technologies, Federal Research Center Crystallography and Photonics, Troitsk, Russia³

2, Pionerskaya Street, 108840-Troitsk, Russia. E-mail: iouss@yandex.ru³

Abstract

Oral mucositis is the most common and significant complication of chemoradiation therapy for oral and pharyngeal cancer. There are no standard methods for preventing and treating this disease. Patients with severe adverse events need expensive supportive care and unplanned treatment breaks. **The objective of the study** was to assess and optimize the effectiveness of low level laser therapy (LLLT) for prevention and treatment of chemoradiation-induced oral mucositis in patients with oral and pharyngeal cancer. **Material and Methods.** Forty-eight patients who received chemoradiation therapy for oral and pharyngeal cancer were enrolled. All patients were randomly divided into two groups. Group I patients (n=28) received standard treatment of chemoradiation-induced complications. Group II patients (n=20) were treated with low level laser therapy (LLLT) at a wavelength of 635 nm, three times a week for three minutes prior to radiation therapy session. **Results.** In the LLLT group, a statistically significant decrease in the frequency and severity of oral mucositis as well as decrease in pain were observed as compared to the group with standard treatment ($\chi^2=64,14$, $p<0,0001$). No significant difference in the onset of symptoms and duration of severe mucositis were found. LLLT is an effective method capable of decreasing the frequency and severity of adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy.

Key words: radiation-induced mucositis, oral and pharyngeal cancer, low level laser therapy, chemoradiation therapy.

REFERENCES

1. Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow, 2000. 480. [in Russian]
2. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Malignant tumors. 2016; 4 (2): 55–63. [in Russian]
3. Jensen S.B., Peterson D.E. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. J Oral Pathol Med. 2014 Feb; 43 (2): 81–90. doi: 10.1111/jop.12135.
4. Silva G.B.L., Mendonça E.F., Bariani C., Antunes H.S., Silva M.A.G. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. Photomed Laser Surgery. 2011; 29 (1): 27–31. doi: 10.1089/pho.2009.2699.
5. Maslennikova A.V., Balalaeva I.V., Gladkova N.D., Karabut M.M., Kiseleva E.B., Iksanov R.R., Ilyin N.I., Sokurenko V.P. Forecasting the severity of mucositis of the oral mucosa by the method of optical coherence tomography. Problems of Oncology. 2009; 55 (5): 572–579. [in Russian]
6. Rajapova M.U., Mardinsky Yu.S., Gulidov I.A., Medvedev V.S., Efendiev V.A., Semin D.Yu., Ivanova I.N., Derbugov D.N., Isaev P.A., Polkin V.V. Comparative evaluation of mucosal reactions in case of heterofraction chemoradiotherapy of oral cavity and oropharynx cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 1: 11–15. [in Russian]
7. Dean J.A., Wong K.H., Welsh L.C., Jones A.B., Schick U., Newbold K.L., Bhide S.A., Harrington K.J., Nutting C.M., Gulliford S.L. Normal tissue complication probability (NTCP) modelling using spatial dose metrics and machine learning methods for severe acute oral mucositis resulting from head and neck radiotherapy. Radiother Oncol. 2016 Jul; 120 (1): 21–7. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.015.
8. Peterson D.E., Srivastava R., Lalla R.V. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. Oral Dis. 2015 Mar; 21 (2): 133–41. doi: 10.1111/odi.12167.
9. Zyryanov B.N., Yevtushenko V.A., Vusik M.V., Cheremisina O.V. Use of low-energy copper vapor laser in oncology practice. Russian Oncology Journal. 1997; 3: 26–28. [in Russian]
10. Farivar S., Malekshahi T., Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. J Lasers Med Sci. 2014 Spring; 5 (2): 58–62.
11. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J., Treister N.S., Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Sep 8; 9 (9): e107418. doi: 10.1371/journal.pone.0107418.
12. Migliorati C., Hewson I., Lalla R.V., Antunes H.S., Estilo C.L., Hodgson B., Lopes N.N.F., Schubert M.M., Bowen J., Elad S. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013 Jan; 21 (1): 333–41. doi: 10.1007/s00520-012-1605-6.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (дата обращения 11.12.2017)
14. Calculation for the Chi-Square test. URL: <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm> (дата обращения 11.12.2017)
15. Antunes H.S., Schluckebier L.F., Herchenhorn D., Small I.A., Araújo C.M., Viégas C.M.P., Rampini M.P., Ferreira E.M.S., Dias F.L., Teich V., Teich N., Ferreira C.G. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. Oral Oncol. 2016 Jan; 52: 85–90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.022.
16. Carvalho P.A.G., Jaguar G.C., Pellizzon A.C., Prado J.D., Lopes R.N., Alves F.A. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. Oral Oncol. 2011 Dec; 47 (12): 1176–81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021.
17. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S., Maiya A.G., Gudattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. J Photochem Photobiol B. 2015 Mar; 144: 51–6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011.

Received 11.12.17

Accepted 6.02.18

ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Sedova, MD, Postgraduate, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: elenaphinagina@gmail.com. Researcher ID: L-7871-2017. Author ID: 56880423800.

Vladimir I. Yusupov, PhD, Senior Researcher, Institute of Photonic Technologies, Federal Research Center Crystallography and Photonics (Moscow, Russia). E-mail: iouss@yandex.ru. SPIN-code: 3121-9772. Researcher ID: B-4555-2013. Author ID: 15051423700.

Natalia N. Vorobyova, Researcher, Institute of Photonic Technologies, Federal Research Center Crystallography and Photonics (Moscow, Russia). E-mail: natalie.vorobieva@gmail.com. SPIN-code: 6708-5606. Researcher ID: K-1272-2013. Author ID: 6603607298. ORCID: 0000-0001-6698-1460.

Nadezhda V. Kanishcheva, MD, PhD, Assistant, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: n.kanishcheva@yandex.ru

Anna V. Maslennikova, MD, DSc, Professor, Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: maslennikova.anna@gmail.com. SPIN-code: 7511-8393. Researcher ID: S-2734-2016. Author ID: 9841297600. ORCID: 0000-0003-0434-4372.

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Анализ результатов применения флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиом высокой степени злокачественности. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 18–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-18-26.

For citation: Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. Outcomes of 5-ALA fluorescence-guided surgery for high grade gliomas. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 18–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-18-26.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХИРУРГИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

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

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

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

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

664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10. E-mail: byval75vadim@yandex.ru²

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

664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru³

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

664079, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100. E-mail: byval75vadim@yandex.ru⁴

Аннотация

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) представляют собой наиболее агрессивную группу первичных опухолей головного мозга. Степень резекции опухоли (СРО) является доказанным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ГВЗ. Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и e-Library показал отсутствие исследований по применению флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (ФН-5-АЛК) в хирургии ГВЗ, основанных на сопоставлении нейровизуализационных, интраоперационных параметров и клинических данных. **Цель исследования** – провести анализ результатов применения ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ путем изучения и сопоставления нейровизуализационных характеристик, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов (30 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст – $47,3 \pm 8,4$ года), прооперированных по поводу впервые диагностированных ГВЗ головного мозга. Определены значения СРО, особенности интраоперационной флуоресценции различных типов ГВЗ и возможность определения границ опухоли с прилежащим веществом головного мозга при использовании ФН-5-АЛК, а также изучены показатели функционального статуса пациентов по индексу Карновского. **Результаты.** Анализ СРО показал, что в 40 (83,3 %) случаях впервые диагностированных ГВЗ удалось достигнуть максимальной СРО (90–98 %). Максимальная СРО выполнена у 28 (58,3 %) пациентов с глиобластомами и у 12 (25 %) пациентов с глиомами III степени злокачественности ($p=0,408$). Кроме того, максимальная СРО достигнута при микронейрохирургическом удалении 9 (18,75 %) ГВЗ, имеющих объем ≥ 9 см³, и 21 (43,75 %) ГВЗ объемом < 9 см³ ($p=0,029$). При сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (58,3 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. Расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,014$), а также в 9 (18,75 %) случаях ГВЗ объемом ≥ 9 см³ и в 14 (29,1 %) случаях ГВЗ, имеющих объем < 9 см³ ($p=0,677$). Оценка функционального статуса пациентов до и после оперативного вмешательства показала следующие результаты: у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского, в 9 (18,75 %) случаях статус остался на прежнем уровне и у 3 (6,25 %) пациентов отмечено ухудшение функционального статуса. **Заключение.** Применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ различных локализаций позволяет в большинстве случаев достигнуть тотальной СРО. Размеры ГВЗ и локализация являются важнейшими факторами в достижении максимальной СРО.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, флуоресцентная навигация, 5-аминолевулиновая кислота, степень резекции опухоли, нейронавигация.

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) представляют собой наиболее агрессивную группу первичных опухолей головного мозга. Заболеваемость ГВЗ составляет в среднем 5,26 на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Несмотря на значительные успехи современной микронейрохирургии, химио-, радиотерапии, а также таргетной терапии, прогноз для данной группы пациентов по-прежнему остается неблагоприятным. Доказано, что степень резекции опухоли с минимальным повреждением прилежащей мозговой ткани – важнейший интраоперационный фактор, влияющий на исходы хирургического лечения ГВЗ [3]. По этой причине одним из основных научных поисков в нейроонкологии является разработка оперативных доступов, методик интраоперационной навигации и микронейрохирургических приемов, позволяющих достигнуть максимальной степени резекции опухолевой ткани.

Степень резекции опухоли (СРО) является доказанным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ГВЗ [4, 5]. Ряд авторов установили достоверную корреляционную зависимость между объемом СРО и общей выживаемостью пациентов с ГВЗ. Значения общей выживаемости при СРО, равной 95–100 % и <98 %, в среднем составляют 13 и 8,8 мес соответственно [6]. Кроме того, установлено, что у пациентов с впервые диагностированными ГВЗ выполненная ≥ 78 % СРО позволяет значимо увеличить общую выживаемость [7].

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) – предшественник гемоглобина, индуцирующий синтез и накопление эндогенных флуоресцирующих порфиринов, в частности протопорфирина IX. Особенностью метаболизма протопорфирина IX в пределах центральной нервной системы является его селективное накопление преимущественно в злокачественных опухолях (ГВЗ, метастазы в головной мозг, анапластические менингиомы). Флуоресценцию протопорфирина IX можно наблюдать с помощью операционного микроскопа, имеющего специальный сине-фиолетовый режим освещения с длиной волны 400–440 нм, а также с помощью эндоскопической техники в режиме фотодинамической диагностики. Необходимо отметить, что при интраоперационной визуализации опухолевой ткани в режиме флуоресценции принято выделять три основные зоны: (1) зона некроза, не имеющая участков флуоресценции (или имеющая слабый красный оттенок флуоресценции); (2) зона собственно опухолевой ткани, характеризующаяся ярко-розовым и/или фиолетовым оттенком флуоресценции; и (3) зона инфильтрированного опухолю прилежащего мозгового вещества с «неопределенной» флуоресценцией. Idoate et al. [8] при изучении взаимосвязи между патогистологическими характеристиками вышеперечисленных зон и степенью флуоресценции с 5-АЛК пришли к заключению, что интенсивность флуоресценции

напрямую зависит от значения клеточной плотности опухоли.

Многими исследованиями доказана высокая эффективность применения флуоресцентной навигации с 5-АЛК (ФН-5-АЛК) в хирургии ГВЗ. Более того, ряд авторов утверждают, что применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ позволяет увеличить не только СРО, но и общую выживаемость пациентов [9–11]. Тем не менее при поиске литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и e-Library нами не найдены исследования по применению ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ, основанные на сопоставлении нейровизуализационных, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Цель исследования – провести анализ результатов применения ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ путем изучения и сопоставления нейровизуализационных характеристик, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное ретроспективное когортное моноцентровое исследование на базе Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия) в период с января 2015 г. по сентябрь 2017 г.

Критерии включения: в исследование включены все случаи впервые диагностированных ГВЗ головного мозга, прооперированных с применением ФН-5-АЛК. Критериями исключения являлись: случаи рецидивов ГВЗ, ранее выполненные оперативные вмешательства по поводу ГВЗ, состояние после химио- и лучевой терапии, а также индекс Карновского менее 50 %. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 7 от 10.02.17). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Перед началом исследования пациенты дали письменное информированное согласие.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием в различных режимах (стандартные T1- и T2-взвешенные изображения) (рис. 1а–в). За 2–4 ч до операции все пациенты перорально принимали препарат Аласенс® (НИОПИК, Россия), содержащий соль 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Операции выполнялись с помощью операционного микроскопа OPMI Pentero 900 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного режимом флуоресцентной навигации Blue-400. Во всех случаях микронейрохирургическое удаление ГВЗ осуществлялось одной хирургической бригадой и под контролем интраоперационной нейронавигации CURVE

(Brainlab, Германия) (рис. 1г, д). После основного этапа операции ложе новообразования повторно осматривалось в режиме Blue-400 на предмет наличия остаточной опухолевой ткани. Микро-нейрохирургическая резекция опухоли прекращалась при отсутствии визуализации последней в обычном световом режиме и при контрольном осмотре ложа опухоли в режиме флуоресцентной навигации или при расположении опухоли в

функционально значимой зоне головного мозга по данным интраоперационной нейронавигации. В послеоперационном периоде всем пациентам повторно выполнялась МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в различных режимах с целью оценки объема выполненной резекции опухоли (рис. 1е–з).

Адьювантная химиолучевая терапия ГВЗ проводилась в соответствии с клиническими реко-

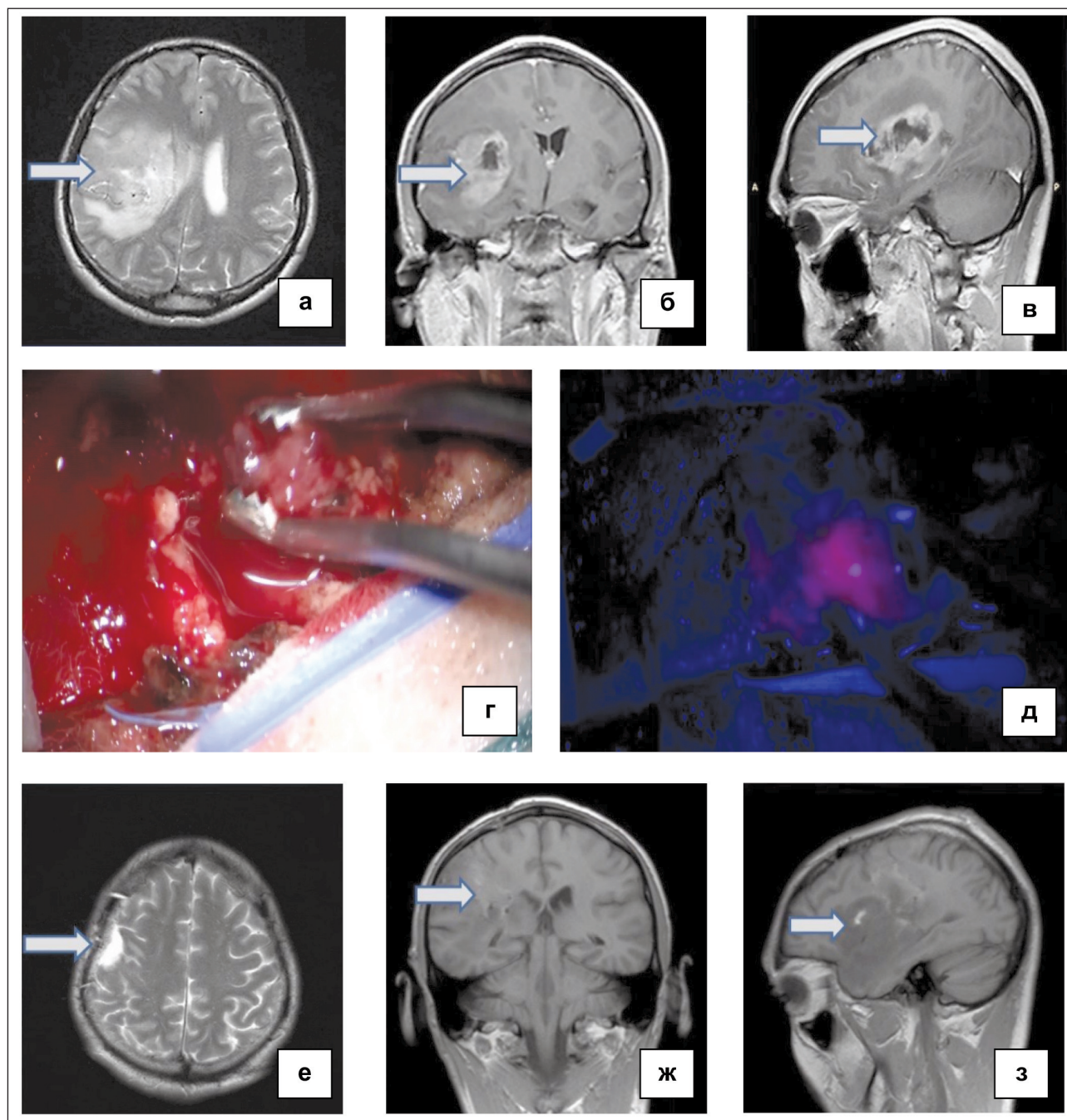


Рис. 1. Пациент Ч., 43 лет. Диагноз: ГВЗ правой височной и теменной долей головного мозга. По данным гистологического исследования и ИГХ: глиобластома (IV степень злокачественности по ВОЗ), индекс пролиферативной активности Ki67 – 87 %. Примечание:

а, б, в – предоперационная МРТ (T1-, T2-взвешенные изображения) головного мозга с внутривенным контрастированием;
г, д – интраоперационные фотографии опухолевой ткани в обычном световом режиме и в режиме Blue-400;
е, ж, з – послеоперационная МРТ (T1-, T2-взвешенные изображения с внутривенным контрастированием)

мендациями Ассоциации нейрохирургов России. У части пациентов с глиобластомой применялся таргетный препарат бевацизумаб.

При оценке полученных результатов были определены значения СРО, особенности интраоперационной флуоресценции различных типов ГВЗ и возможность определения границ опухоли с прилежащим веществом головного мозга при использовании ФН-5-АЛК, а также изучены показатели функционального статуса пациентов по индексу Карновского.

СРО оценивалась на основании МРТ-сканов в различных режимах, полученных с помощью аппарата МРТ Siemens Magnetom Essenza 1,5 T (Германия) до и после введения контрастного вещества Ультравист® (Bayer Schering Pharma AG, Германия). Для оценки СРО использовались критерии Vogelbaum et al. [12], по которым удаление более 90–98 % опухоли соответствует максимальной или тотальной СРО, менее 90 % – субтотальной СРО. МРТ выполнялась в первые 72 ч после операции. Полученные МРТ-сканы анализировались двумя специалистами, подсчет СРО выполнялся с помощью программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer.

Особенности флуоресценции опухолевой ткани, а также визуализация границ между опухолью и прилежащим веществом головного мозга оценивались как интраоперационно, так и по данным видеозаписей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все измерения проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Категориальные переменные выражены в процентах. Статистический анализ для категориальных переменных проводился с помощью критерия χ^2 . В случае полученных значений менее 10 использовался точный критерий Фишера. Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты

В исследование включены 48 пациентов (30 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст – $47,3 \pm 8,4$ года), прооперированных по поводу впервые диагностированных ГВЗ головного мозга. При гистологическом исследовании у 33 (68,75 %) пациентов верифицированы глиобластомы (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ) и у 15 (31,25 %) – глиомы III степени злокачественности по классификации ВОЗ (анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы) (табл. 1).

Анализ СРО показал, что в 40 (83,3 %) случаях впервые диагностированных ГВЗ удалось достигнуть максимальной СРО (90–98 %). При этом 90–98 % СРО достигнута у 11 (22,9 %) пациентов с

ГВЗ, расположенными в функционально значимых зонах (первичная двигательная и чувствительная кора больших полушарий головного мозга, базальные ядра, таламус, гипоталамус, ножки мозга и хвостатое ядро) и у 25 (52,1 %) пациентов с ГВЗ функционально незначимых областей головного мозга ($p=0,036$). Максимальная СРО выполнена у 28 (58,3 %) пациентов с глиобластомами и у 12 (25 %) пациентов с глиомами III степени злокачественности ($p=0,408$). Кроме того, максимальная СРО достигнута при микронеурохирургическом удалении 9 (18,75 %) ГВЗ, имеющих объем ≥ 9 см³ и 21 (43,75 %) ГВЗ объемом < 9 см³ ($p=0,029$).

При визуализации опухолевой ткани в режиме Blue-400 во всех случаях отмечалась отчетливая флуоресценция в виде ярко-розового или фиолетового свечения. Стоит отметить, что у 24 (50,0 %) пациентов с глиобластомами и у 1 (2,1 %) пациента с анапластической астроцитомой ($p=0,003$), а также в 10 (20,8 %) случаях ГВЗ объемом ≥ 9 см³ и в 17 (35,4 %) ГВЗ объемом < 9 см³ верифицирован трехзональный характер флуоресценции опухолевой ткани и прилежащего мозгового вещества.

При сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (58,3 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. Во всех указанных случаях границы опухоли на этапе микронеурохирургического удаления определялись с помощью интраоперационной навигации. Расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,014$), а также в 9 (18,75 %) случаях ГВЗ объемом ≥ 9 см³ и в 14 (29,2 %) случаях ГВЗ, имеющих объем < 9 см³ ($p=0,677$).

Таблица 1

Клинико-хирургическая характеристика пациентов

Параметры	Количество пациентов (n=48)
Пол	
Мужчины	30 (62,5 %)
Женщины	18 (37,5 %)
Средний возраст	
	$47,3 \pm 8,4$ лет
Степень злокачественности ГВЗ по классификации ВОЗ	
ГБМ (IV ст.)	33 (68,75 %)
Анапластическая астроцитома (III ст.)	10 (20,84 %)
Анапластическая олигодендроглиома (III ст.)	3 (6,25 %)
Анапластическая олигодендроглиома (III ст.)	2 (4,17 %)
Локализация ГВЗ	
Функционально значимая зона	19 (39,5 %)
Функционально незначимая зона	29 (60,4 %)
Объем ГВЗ	
≥ 9 см ³	17 (35,4 %)
< 9 см ³	31 (64,5 %)

При оценке функционального статуса до и после оперативного вмешательства установлено, что у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского – с $63,8 \pm 7,6$ до $82,3 \pm 4,3$ балла, в 9 (18,75 %) случаях статус пациентов остался на прежнем уровне, в среднем – $57,6 \pm 7,2$ балла, у 3 (6,25 %) пациентов отмечено ухудшение функционального статуса – с $53,3 \pm 5,7$ до $36,6 \pm 5,7$ балла.

Обсуждение

Как отмечалось выше, СРО при ГВЗ представляет собой важнейший прогностический фактор для данной группы пациентов. Полученные нами результаты, касающиеся СРО, во многом согласуются с некоторыми данными мировой литературы. Так, по данным Schucht et al. [13], показатель тотальной СРО в среднем составил 89 %. При этом тотальная СРО при ГВЗ, расположенных в функционально незначимых зонах, составила 97 %, а при ГВЗ функционально значимых областей головного мозга – 74 %. В отечественном исследовании [14] показано, что применение методики ФН-5-АЛК позволяет достигнуть максимальной или тотальной СРО лишь в 65 % случаев. Stummer et al. [15] также достигли 65 % тотальной СРО у пациентов с ГВЗ. Тем не менее необходимо учесть тот факт, что данные наблюдения носили характер рандомизированных контролируемых мультицентровых с включением большого количества пациентов. Высокие показатели тотальной или максимальной СРО при ГВЗ головного мозга, представленные в настоящих клинических сериях, во многом обусловлены развитием и совершенствованием интраоперационных методов нейронавигации и картирования головного мозга. С другой стороны, сохранение функциональной активности определенных зон головного мозга и улучшение качества жизни пациентов являются основными задачами в хирургическом лечении пациентов с ГВЗ, в результате чего возникает противоречие между достижением максимальной СРО и сохранением функциональной активности определенных областей головного мозга. В том же исследовании Stummer et al. [15] наглядно продемонстрировано, что остаточный объем ГВЗ по данным послеоперационных МРТ-грамм головного мозга достоверно больше при локализации последних в функционально значимых областях головного мозга. Авторы пришли к заключению, что близость ГВЗ к функционально значимой зоне головного мозга является достоверным независимым фактором высоких значений остаточных объемов опухолей. По этой причине применение ФН-5-АЛК и нейрофизиологического мониторинга при микро-нейрохирургическом удалении ГВЗ представляет собой перспективное направление в современной нейроонкологии. Feigl et al. [16] проанализированы результаты хирургического лечения 18 пациентов

с ГВЗ, расположенных в функционально значимых зонах головного мозга, с применением ФН-5-АЛК и нейрофизиологического мониторинга. При этом максимальной СРО удалось достигнуть в 64 %, у 24 % пациентов оперативное вмешательство прекращено, согласно данным нейромониторинга, ухудшение неврологического дефицита отмечено в 11 % случаев. Della Puppa et al. [17] оценены результаты хирургического лечения 31 пациента с ГВЗ функционально значимых зон головного мозга. Тотальная СРО отмечена у 93 % пациентов, в 26 % случаев оперативное вмешательство приостановлено согласно показателям нейрофизиологического мониторинга и в 3 % случаев верифицировано ухудшение клинко-неврологического статуса. Результаты ряда работ, посвященных мультимодальному применению ФН-5-АЛК с нейрофизиологическим мониторингом в хирургии ГВЗ функционально значимых зон, в целом согласуются с вышеуказанными данными [13, 18].

Анализ исследований, посвященных функциональному статусу пациентов после оперативных вмешательств с применением ФН-5-АЛК по поводу ГВЗ головного мозга, показывает, что данная методика в большинстве случаев позволяет улучшить статус пациентов. В 34 (85 %) случаях отмечено улучшение функционального статуса пациентов по шкале Карновского после выполнения микро-нейрохирургической резекции глиобластом с применением ФН-5-АЛК – с $65,5 \pm 14,4$ до $70,4 \pm 15$ баллов [14]. В работе Stummer et al. [15] наглядно подтверждено улучшение функционального статуса у 39 (75 %) пациентов с ГВЗ головного мозга после выполнения оперативного вмешательства. Аналогичные результаты получены в проспективном когортном исследовании, основанном на анализе результатов хирургического лечения 85 пациентов с ГВЗ головного мозга [9]. По нашим данным, у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского с $63,8 \pm 7,6$ до $82,3 \pm 4,3$ балла, что в целом согласуется с результатами указанных исследований.

Пробудительная хирургия («awake surgery») является золотым стандартом хирургического лечения пациентов с внутримозговыми опухолями, расположенными в или вблизи функционально значимых областей. Основная цель ее применения – достижение максимальной СРО с минимальным повреждением прилежащего вещества головного мозга. В метаанализе доказано, что пробудительная хирургия позволяет значительно снизить частоту неврологического дефицита на 58 % и увеличить процент СРО [19]. С другой стороны, Chang et al. [20] сообщают, что пробудительная хирургия используется нейрохирургами лишь в 22 % случаев глиом головного мозга. Авторы предполагают, что низкая распространенность применения методики обусловлена сложностью как для оперирующего нейрохирурга, так и для нейроанестезиолога, а

также большим количеством противопоказаний и высоким процентом отказов пациентов. Hervey-Jumper et al. [21] представлен самый большой опыт применения пробудительной хирургии у пациентов с опухолями головного мозга (859). Авторами отмечена высокая эффективность данной методики в лечении пациентов с опухолями функционально значимых областей головного мозга с низкой частотой нежелательных явлений. Тем не менее при предоперационном планировании необходимо учитывать возможные факторы риска: балл по шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists), значение индекса массы тела, сопутствующую нозологию, наличие психопатологической симптоматики, курение, а также признаки масс-эффекта и перитуморального отека вещества головного мозга. В целом методика пробудительной хирургии является относительно безопасной и эффективной при микронейрохирургической резекции опухолей головного мозга, расположенных в или вблизи функционально значимых областей.

Комбинированное использование ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации является высокоэффективным способом хирургического лечения пациентов с опухолями центральной нервной системы, в том числе и с ГВЗ головного мозга. Как известно, при микронейрохирургической резекции объемных образований головного мозга его структуры могут смещаться в операционном поле и тем самым затруднять нейрохирургу визуализацию границ опухоли («brain shift»). По этой причине использование интраоперационной нейронавигации, основанной на данных предоперационной МРТ, может привести к определению ложных границ ГВЗ, особенно при локализации последних в функционально значимых зонах головного мозга. По данным ряда авторов, различия в определении границ ГВЗ при ФН-5-АЛК и нейронавигации составляют 25–64 % [2, 3, 9, 11]. Della Puppa et al. [17] показано, что несовпадение границ опухолей зарегистрировано в 34 (42 %) случаях глиобластом и 7 (53 %) глиом III степени злокачественности ($p=0,549$), а также в 29 (57 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 12 (28 %) случаях – объемом $< 9 \text{ см}^3$ ($p<0,01$). Результаты нашего исследования показывают, что при сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (59,5 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. При этом расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,681$), а также в 12 (25 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 14 (29,1 %) случаях ГВЗ, имеющих объем $< 9 \text{ см}^3$ ($p=0,012$), что в целом согласуется с данными мировой литературы. Решением проблемы может быть применение интраоперационной МРТ, позволяющей определить

истинные границы и локализацию опухоли, а также ее взаимоотношение с функционально значимыми областями головного мозга [22]. Однако некоторые авторы опровергают высокую эффективность методики интраоперационной МРТ в определении истинных границ ГВЗ.

Влияние методики ФН-5-АЛК на показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости пациентов с ГВЗ является предметом дискуссий. Некоторыми исследователями получены данные о значимом влиянии ФН-5-АЛК на общую выживаемость пациентов с ГВЗ [3]. Другие авторы не обнаружили указанной зависимости [9–11]. В ранее опубликованном нами метаанализе, посвященном изучению эффективности ФН-5-АЛК в хирургии глиобластомы, наглядно продемонстрировано, что имеет место разница в показателях общей выживаемости между группой пациентов, прооперированных с использованием ФН-5-АЛК и без ее применения. Необходимо отметить тот факт, что при анализе указанных данных отмечался широкий 95 % ДИ и высокая степень гетерогенности. Это обусловлено тем, что часть пациентов с глиобластомой из указанных клинических серий подвергались повторному оперативному лечению с применением ФН-5-АЛК. Учитывая результаты данных исследований, а также отсутствие регистрации других методов лечения, не представляется возможным утверждать, что применение ФН-5-АЛК в хирургии глиобластом дает значительное преимущество в общей выживаемости пациентов [3].

Представленное исследование имеет ряд недостатков, которые необходимо обозначить. Исследование имеет ретроспективный характер и включает небольшое количество пациентов, что не могло не отразиться на результатах статистической обработки данных. Кроме того, при выборе тактики ведения пациентов нами не учитывались молекулярно-генетические особенности ГВЗ: мутация изоцитратдегидрогеназы-1 и статус метилирования метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

Заключение

Применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ различных локализаций позволяет в большинстве случаев достигнуть тотальной СРО. Размеры ГВЗ и их локализация являются важнейшими факторами в достижении максимальной СРО. Тем не менее для объективной оценки эффективности методики ФН-5-АЛК в хирургическом лечении ГВЗ головного мозга необходимо проведение крупных рандомизированных мультицентровых исследований на большем количестве респондентов и с комплексным применением интраоперационных МРТ и нейронавигации.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №14-32-00006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бельх Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобlastомах. Вопросы онкологии. 2017; 63 (1): 19–27.
2. Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardanova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55.
3. Бывальцев В.А., Степанов И.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобlastомы: метаанализ. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 54–64. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64.
4. Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Berger M.S. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg. 2004; 100 (1): 41–46. doi: 10.3171/jns.2004.100.1.0041.
5. Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Herrmann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa A. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
6. Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., Hess K., Michael C., Miller D., Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95 (2): 190–198. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
7. Sanai N., Polley M., McDermott M., Parsa A.T., Berger M.S. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: clinical article. J Neurosurg. 2011 Jul; 115 (1): 3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS10998.
8. Idoate M.A., Díez Valle R., Echeveste J., Tejada S. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. Neuropathology. 2011 Dec; 31 (6): 575–82. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01202.x.
9. Teixidor P., Arráez M.A., Villalba G., García R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
10. Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
11. Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
12. Vogelbaum M.A., Jost S., Agbi M.K., Heimberger A.B., Sampson J.H., Wen P.Y., Macdonald D.R., Van den Bent M.J., Chang S.M. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. Neurosurg. 2012 Jan; 70 (1): 234–43. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223f5a7.
13. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg L., Murek M., Seidel K., Stieglitz L., Raabe A. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-ALA intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. Neurosurg. 2012 Nov; 71(5): 927–35; discussion 935–6. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
14. Гайтан А.С., Кривошапкин А.Л., Каньгин В.В., Валентик А.В., Караськов А.М. Результаты резекции глиобlastом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 18 (2): 37–41.
15. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2008; 7: 392–401.
16. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M., Klein J., Ramina K., Gharabaghi A., Krischek B., Danz S., Bornemann A., Liebsch M., Tatagiba M.S. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. J Neurosurg. 2010 Aug; 113 (2): 352–7. doi: 10.3171/2009.10.JNS09447.
17. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. Acta Neurochir (Wien). 2013 Jun; 155(6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
18. Díez Valle R., Slof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain. Neurologia. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
19. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 Jul 10; 30 (20): 2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818.
20. Chang E.F., Clark A., Smith J.S., Polley M.Y., Chang S.M., Barbaro N.M., Parsa A.T., McDermott M.W., Berger M.S. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. J Neurosurg. 2011 Mar; 114 (3): 566–73. doi: 10.3171/2010.6.JNS091246.
21. Hervey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. J Neurosurg. 2015; 123: 325–339.
22. Бывальцев В.А., Яруллина А.И., Степанов И.А., Шапиков К.В. Резекция глиобlastомы с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015; 138 (7): 128–132.

Поступила 11.11.17
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-6316.

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

OUTCOMES OF 5-ALA FLUORESCENCE-GUIDED SURGERY FOR HIGH GRADE GLIOMAS

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

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia¹

1, Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk-664003, Russia. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy, Irkutsk, Russia²

10, Railways Ltd., Botkina Str., Irkutsk-664082, Russia²

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk-664003, Russia³

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education microdistrict, Irkutsk, Russia⁴

100, Yubileiniy, Irkutsk-664049, Russia⁴

Abstract

High grade gliomas (HGG) are the most aggressive primary brain tumors. The extent of resection (EOR) is proved to be an important prognostic factor in patients with HGG. There are no yet published studies on the use of fluorescent-guided resection using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in HGG surgery, based on the comparison of neuroimaging characteristics, intraoperative parameters and clinical outcomes. **The purpose** of this study was to analyze the results of 5-ALA fluorescent-guided resection in patients with HGG by comparing neuroimaging characteristics, intraoperative parameters and clinical outcomes. **Material and methods.** The study included 48 patients (30 men and 18 women) aged 35 to 76 years (mean age 47.3 ± 8.4 years) with newly diagnosed HGG. The patients underwent fluorescent-guided surgery that permitted the intraoperative visualization of malignant glioma tissue and supported the neurosurgeon with real-time guidance for differentiating tumor from normal brain. The Karnofsky performance status (KPS) was assessed. **Results.** The maximum EOR (90–98 %) was achieved in 40 (83.3 %) patients with newly diagnosed HGG. The maximum EOR was performed in 28 (58.3 %) patients with glioblastomas and in 12 (25 %) patients with grade III gliomas ($p=0.408$). In addition, the maximum EOR was achieved by microneurosurgical removal of 9 (18.75 %) HGGs having a volume of $\geq 9 \text{ cm}^3$ and 21 (43.75 %) of HGGs with a volume $< 9 \text{ cm}^3$ ($p=0.029$). The tumor boundaries detected by neuronavigation differed by fluorescence data in 28 (58.3 %) patients. The divergence between neuronavigation and 5-ALA fluorescence was reported in 19 (39.5 %) patients with glioblastomas and in 3 (6.25 %) patients with grade III gliomas ($p=0.014$); and in 9 (39.5 %) and in 14 (29.1 %) patients affected with larger ($\geq 9 \text{ cm}^3$) and smaller ($< 9 \text{ cm}^3$) tumor, respectively ($p=0.677$). Overall, 36 (75 %) patients experienced an improvement in their KPS score, 9 (18.75 %) remained stable, and 3 (6.25 %) declined. **Conclusion.** The use of 5-ALA fluorescence in surgery for HGG makes it possible to achieve the gross total resection in most cases. The localization of HGGs and their size are the most important factors in achieving maximum EOR.

Key words: high grade gliomas, fluorescent navigation, 5-aminolevulinic acid, extent of tumor resection.

REFERENCES

- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Yarullina A.I., Belykh E.G. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastoma. Problems in Oncology. 2017; 63 (1): 19–27. [in Russian]
- Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardonova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55
- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioblastoma using 5-aminolevulinic acid: a meta-analysis. Siberian journal of oncology. 2017; 16 (4): 54–64. [In Russian]
- Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Berger M.S. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg. 2004; 100 (1): 41–46. doi: 10.3171/jns.2004.100.1.0041.
- Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa A. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
- Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., Hess K., Michael C., Miller D., Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95 (2): 190–198. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- Sanai N., Polley M., McDermott M., Parsa A.T., Berger M.S. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: clinical article. J Neurosurg. 2011 Jul; 115 (1): 3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS10998.
- Idoate M.A., Dñez Valle R., Echeveste J., Tejada S. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. Neuropathology. 2011 Dec; 31 (6): 575–82. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01202.x.
- Teixidor P., Arróez M.B., Villalba G., Garcia R., Tardóguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montañú E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
- Roberts D.W., Valdus P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
- Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271

12. Vogelbaum M.A., Jost S., Aghi M.K., Heimberger A.B., Sampson J.H., Wen P.Y., Macdonald D.R., Van den Bent M.J., Chang S.M. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. *Neurosurg.* 2012 Jan; 70 (1): 234–43. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223f5a7.
13. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg L., Murek M., Seidel K., Stieglitz L., Raabe A. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-ALA intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurg.* 2012 Nov; 71(5): 927–35; discussion 935–6. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
14. Gaytan A.S., Krivoschapkin A.L., Kanygin V.V., Valentik A.V., Karasov A.M. Results of brain glioblastoma resection using combined fluorescent navigation. *Blood Circulation Pathology and Cardiosurgery.* 2014; 18 (2): 37–41. [in Russian]
15. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008; 7: 392–401.
16. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M., Klein J., Ramina K., Gharabaghi A., Krischek B., Danz S., Bornemann A., Liebsch M., Tatagiba M.S. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010 Aug; 113 (2): 352–7. doi: 10.3171/2009.10.JNS09447.
17. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffru G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Jun; 155(6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
18. Dhez Valle R., Slof J., Galvón J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia.* 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
19. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10; 30 (20): 2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818.
20. Chang E.F., Clark A., Smith J.S., Polley M.Y., Chang S.M., Barbaro N.M., Parsa A.T., McDermott M.W., Berger M.S. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg.* 2011 Mar; 114 (3): 566–73. doi: 10.3171/2010.6.JNS091246.
21. Hervey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg.* 2015; 123: 325–339.
22. Byvaltsev V.A., Yarullina A.I., Stepanov I.A., Shashkov K.V. Glioblastoma resection using fluorescence navigation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015; 138 (7): 128–132. [in Russian]

Received 11.11.17
Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vadim A. Byvaltsev, MD, DSc, Head Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University; Head of Neurosurgery Center of Road Clinical Hospital, Head of Neurosurgery Department of Irkutsk Surgery and Traumatology Center; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-code: 5996-6477.

Ivan A. Stepanov, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-code: 5485-6316.

Alexander I. Kichigin, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: sam@211mail.ru. SPIN-code: 6896-8385.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33

УДК: 616-006.04-08:615.849.1

Для цитирования: Лисин В.А. Оценка эффективности фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований по критерию ранних лучевых реакций. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33.

For citation: Lisin V.A. Assessment of the efficacy of dose radiation therapy regimens for treating cancer according to criteria for early toxicity of radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-27-33.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО КРИТЕРИЮ РАННИХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ

В.А. Лисин

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Важным способом повышения эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований является оптимизация фракционирования дозы. Для того чтобы из большого числа возможных режимов облучения выбрать оптимальный, необходимо знать характер регрессии опухолей при различных режимах фракционирования дозы. **Цель исследования** – изучить закономерности регрессии опухолей при различных, но обеспечивающих одинаковую степень поражения нормальной ткани режимах фракционирования дозы в случае, когда реакции нормальной и опухолевой ткани могут быть описаны линейно-квадратичной моделью. **Материал и методы.** Разработан алгоритм расчета выживаемости опухолевых клеток при режимах фракционирования дозы, приводящих к одинаковой степени поражения нормальной ткани. С помощью разработанного алгоритма найдены закономерности регрессии опухолей при различных количественных соотношениях между радиочувствительностью опухолевой и нормальной ткани. **Результаты.** Установлено, что в случае равенства отношений радиобиологических параметров, характеризующих опухолевую и нормальную ткань ($\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{н.т.}/\beta_{н.т.}$), эффективность лучевой терапии не зависит от режима фракционирования дозы при любом соотношении между

радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. При $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.т.}}{\beta_{н.т.}}$ эффективность ЛТ зависит от режима фракционирования дозы и повышается при уменьшении дозы за фракцию. Напротив, при $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.т.}}{\beta_{н.т.}}$ эффективность ЛТ возрастает при повышении однократной дозы. Полученные теоретические результаты согласуются с известными клиническими данными.

Ключевые слова: лучевая терапия, линейно-квадратичная модель, фракционирование дозы.

Один из способов повышения эффективности лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований состоит в оптимизации режимов фракционирования дозы, поиск которых является важной задачей [1–6]. Для ее решения применяют клинические [1, 2] и радиобиологические исследования [3], а также математическое моделирование [4–7]. На основе линейно-квадратичной модели (ЛКМ) получены математические выражения, позволяющие выбирать режимы фракционирования дозы, обеспечивающие одинаковую предельно допустимую степень поражения нормальной ткани [4–6]. Однако поскольку облучаемые опухоли и нормальная

ткань характеризуются различными радиобиологическими параметрами, режимы фракционирования дозы, обеспечивающие предельно допустимую степень поражения нормальной ткани, ведут к различной степени регрессии одной и той же опухоли. Для того чтобы из большого числа возможных режимов фракционирования дозы, приводящих к одинаковой и допустимой степени поражения нормальной ткани, выбрать такой, который приводит к максимальной степени поражения опухоли, необходимо знать характер регрессии опухолей в зависимости от режимов фракционирования дозы. Возможность применения ЛКМ для исследования

регрессии опухолей при одинаковой предельно допустимой степени поражения нормальной ткани ранее не рассматривалась.

Цель исследования – изучить закономерности регрессии опухолей при различных, но обеспечивающих одинаковую степень поражения нормальной ткани режимах фракционирования дозы в случае, когда реакция нормальной ткани и выживаемость облучаемых клеток опухоли могут быть описаны линейно-квадратичной моделью.

Материал и методы

При любом режиме фракционирования дозы в ЛТ должен быть обеспечен приемлемый уровень частоты и выраженности лучевых реакций. Значительный период времени инструментом, обеспечивающим указанное условие, являлась концепция Ellis, которую можно описать следующей эмпирической формулой:

$$D = 10^{-2} NSD \times T^{0,11} N^{0,24}, \quad (1)$$

где D – суммарная доза курса терапии, Гр; NSD – номинальная стандартная доза; T – длительность курса (сут); N – число сеансов.

Согласно (1), допускается множество режимов облучения, каждый из которых приводит к одинаковой степени поражения нормальной ткани. Концепция Ellis и ее модификации не утратили своего практического значения и в настоящее время [9], однако на смену ей приходит ЛКМ, согласно которой выживаемость клеток при однократном облучении может быть описана выражением

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (2)$$

где S_0 и S – соответственно начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозой d ; α и β – параметры модели, причем параметр α определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в Гр^{-1} , параметр β определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность Гр^{-2} .

При планировании ЛТ по ЛКМ принимают [4, 5], что внутриклеточная репарация в нормальных тканях осуществляется полностью за время интервала между фракциями, а пролиферация выживших клеток в течение курса лучевой терапии не учитывается.

Для достижения сформулированной в статье цели необходимо иметь два уравнения, описывающих реакцию нормальной и опухолевой тканей на фракционированное облучение. С учетом (2) и приведенных выше допущений соответствующую систему уравнений можно записать в виде:

$$\begin{aligned} S_{nm} &= S_{0,nm} \exp[-N(\alpha_{nm}d + \beta_{nm}d^2)] \\ S_{on} &= S_{0,on} \exp[-N(\alpha_{on}d + \beta_{on}d^2) + \varphi T] \end{aligned} \quad (3)$$

где α_{nm} , β_{nm} и α_{on} , β_{on} – параметры ЛКМ, характеризующие радиочувствительность соответственно нормальной и опухолевой ткани; φ – параметр, учитывающий скорость восстановления клеточного пула опухоли между сеансами терапии.

Система справедлива для случаев, когда разовые дозы в опухоли и нормальной ткани равны. Такое возможно при облучении поверхностных новообразований с одного поля или при многопольном облучении глубоко расположенных опухолей. В этих случаях нормальная ткань, являющаяся критической, и опухоль, как правило, облучаются одной и той же дозой.

Одно из преимуществ ЛКМ состоит в возможности контролировать с ее помощью частоту ранних (РЛР) и поздних лучевых реакций (ПЛР) [4–6]. В данной работе исследованы режимы фракционирования дозы, обеспечивающие допустимую частоту РЛР. Заметим, что именно для этого варианта накоплено значительное число достоверных клинических данных, поскольку несколько десятилетий планирование ЛТ проводилось на основе концепции Ellis, ориентированной именно на прогнозирование РЛР.

Для расчета выживаемости опухолевых клеток при режимах фракционирования, приводящих к одинаковой и допустимой степени поражения нормальной ткани, необходимо установить соответствующую функциональную связь между однократной дозой d и числом сеансов терапии N . Известно [4, 5], что допустимую частоту РЛР обеспечивает стандартный (классический) режим фракционирования дозы, характеризуемый параметрами: $d=2$ Гр, $N=30$, $T=40$ сут. В работе [10] нами определены параметры ЛКМ для нормальной ткани в ЛТ редкоизирующим излучением: $\alpha_{nm}=0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{nm}=0,025 \text{ Гр}^{-2}$. С помощью приведенных данных по первому уравнению системы (3) можно установить, что доля выживающих клеток

нормальной ткани $s = \frac{S_{nm}}{S_{0,nm}}$ при стандартном

курсе ЛТ составляет $\sim 1,5 \times 10^{-8}$. При планировании ЛТ по ЛКМ исходят из предположения, что если в тканях, облученных при различных режимах фракционирования дозы, наблюдаются аналогичные лучевые реакции, то доля выживших клеток в них должна быть одинаковой [5]. Поэтому для того, чтобы все исследуемые режимы фракционирования обеспечивали допустимую частоту и выраженность РЛР, для каждого из них необходимо выполнить условие:

$$s = \exp[-N(\alpha_{nm}d + \beta_{nm}d^2)] = \text{const} = 1,5 \times 10^{-8}. \quad (4)$$

Логарифмируя (4), получим:

$$|\ln s| = N(\alpha d + \beta d^2) = 18. \quad (5)$$

Выразив из (5) d , найдем взаимосвязь между d и N для изоэффективных режимов фракционирования для нормальной ткани:

$$d = 5[(1 + 28,8/N)^{0,5} - 1]. \quad (6)$$

Уравнение (6) устанавливает связь между параметрами d и N для режимов фракционирования, приводящих к предельно допустимой степени РЛР.

Представляет интерес сравнение однократных доз, допускаемых концепцией Ellis и ЛКМ, для стандартной длительности курса, равной 40 сут, при различном числе сеансов терапии. Выражение для допустимых однократных доз по концепции Ellis с учетом (1) будет иметь вид

$$d = 10^{-2} NSD \times T^{0,11} N^{-0,76}. \quad (7)$$

Результаты расчета зависимостей по (6) и (7) представлены на рис. 1: точки – расчет по (6), линия – расчет по (7). Видно, что графики хорошо совпадают между собой, что свидетельствует, с одной стороны, о преемственности ЛКМ по отношению к концепции Ellis, а с другой – о корректности полученного выражения (6).

Подставив выражение (6) для разовой дозы d во второе уравнение системы (3), можно рассчитать зависимость выживаемости опухолевых клеток при различных, но эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань режимах фракционирования дозы. В расчетах принято, что указанные выше значения параметров ЛКМ для нормальной ткани сохраняются для всех рассмотренных ниже режимов фракционирования дозы. Начальное число клеток облучаемой опухоли в расчетах $S_0 = 10^{10}$. Значения параметра ϕ , учитывающего восстановление клеточного пула опухоли между сеансами терапии, находятся, по литературным данным [11], в широких пределах, а именно: $0,05 \text{ сут}^{-1} \leq \phi \leq 0,001 \text{ сут}^{-1}$. Поскольку наибольшую опасность для больного представляют быстрорастущие опухоли, то нами при моделировании ЛТ

в общих случаях принято значение $\phi = 0,05 \text{ сут}^{-1}$, соответствующее таким опухолям. При сравнении результатов моделирования с известными клиническими данными для оценки влияния параметра ϕ на характер режима фракционирования дозы рассмотрена выживаемость клеток опухоли при двух его значениях. Для карциномы легкого, согласно [11, 12], значения параметров ϕ приняты равными $0,04 \text{ сут}^{-1}$ и $0,01 \text{ сут}^{-1}$, а для меланомы, по данным работы [13] и рекомендациям [11], взяты значения $\phi = 0,1 \text{ сут}^{-1}$ и $\phi = 0,01 \text{ сут}^{-1}$. При выборе параметров ϕ для меланомы учтено также, что, согласно [11, 12], для первичных опухолей и их метастазов эти величины близки по своим значениям.

Результаты и обсуждение

В исследованиях рассмотрены варианты с различными количественными соотношениями между параметрами α и β для опухоли и нормальной ткани, далее п.п. I, II, III.

I. $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = \alpha_{\text{нт}}/\beta_{\text{нт}} = 10 \text{ Гр}$.

В свою очередь, условие «I» также может быть соблюдено при различных соотношениях между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани. Рассмотрены три возможности: 1) нормальная ткань радиочувствительнее опухоли; 2) их радиочувствительность одинакова; 3) опухоль радиочувствительнее нормальной ткани.

Параметры опухоли выбраны следующими: 1) $\alpha_{\text{оп}} = 0,2 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,02 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{\text{оп}} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$; 3) $\alpha_{\text{оп}} = 0,35 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{\text{оп}} = 0,035 \text{ Гр}^{-2}$. При заданных параметрах проведен расчет выживаемости клеток опухолей при фракционированном облучении, результаты которого представлены на рис. 2. По графикам видно, что, с одной стороны, наблюдается очевидная закономерность, состоящая в том, что эффективность ЛТ для опухоли с большей радиочувствительностью (зависимость 3) выше, чем для более радиостойчивых опухолей (зависимости 1, 2). С другой – обнаружена не отмечавшаяся ранее закономерность, состоящая в том, что при условии $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = \alpha_{\text{нт}}/\beta_{\text{нт}}$ эффективность лучевой терапии не зависит от режима фракцио-

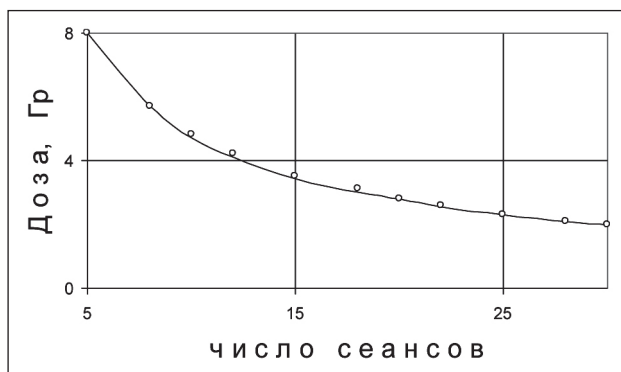


Рис. 1. Зависимости однократной дозы от числа сеансов терапии при $T=40$ сут по ЛКМ и Эллис

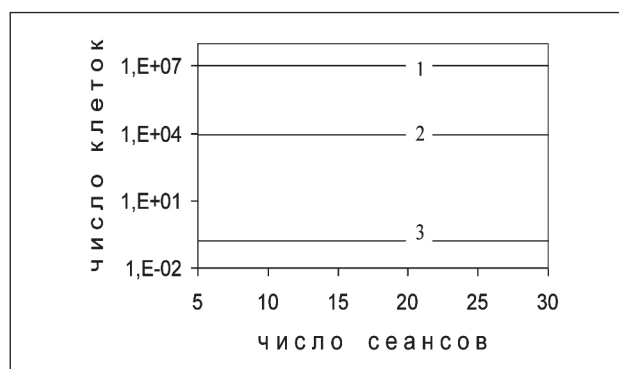


Рис. 2. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{\text{оп}}/\beta_{\text{оп}} = 10 \text{ Гр}$

нирования дозы при любом соотношении между радиочувствительностью опухоли и нормальной ткани.

II. $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} = 15 \text{ Гр}$, то есть $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$.

Конкретные значения радиобиологических параметров опухоли для варианта «II» приняты следующими: 1) $\alpha_{оп} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} \approx 0,017 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0,375 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$.

В случае «II-1» увеличение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп} = \alpha_{нт}$, в случае «II-2» – за счет увеличения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения $\beta_{оп} = \beta_{нт}$. Результаты расчета выживаемости клеток опухолей с параметрами «II-1» и «II-2» при фракционированном облучении представлены на рис. 3.

Видно, что при $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$ эффективность ЛТ

зависит от режима фракционирования дозы и повышается при увеличении числа сеансов терапии, т.е. при уменьшении дозы за фракцию.

III. $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} = 6 \text{ Гр}$, то есть $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$.

Конкретные значения параметров α и β для опухоли следующие: 1) $\alpha_{оп} = 0,15 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$; 2) $\alpha_{оп} = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,042 \text{ Гр}^{-2}$.

В случае «III-1» уменьшение отношения $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ по сравнению с $\alpha_{нт}/\beta_{нт}$ достигается за счет уменьшения $\alpha_{оп}$ при сохранении значения $\beta_{оп} = \beta_{нт}$, а в случае «III-2» – за счет увеличения $\beta_{оп}$ при сохранении значения $\alpha_{оп} = \alpha_{нт}$. Кривые выживаемости при фракционированном облучении для клеток с параметрами «III-1» и «III-2» показаны на рис. 4.

По графикам видно, что в случае, когда $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$,

обнаруживается закономерность, противоположная наблюдаемой в случае «II», а именно: эффективность ЛТ возрастает при уменьшении числа сеансов, т.е. при повышении однократной дозы.

Отсутствие зависимости эффективности ЛТ от режима фракционирования дозы при $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = \alpha_{нт}/\beta_{нт}$ (рис. 2) и относительно слабая ее зависимость,

показанная на рис. 3 и 4 для $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} > \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$ и $\frac{\alpha_{оп}}{\beta_{оп}} < \frac{\alpha_{н.м.}}{\beta_{н.м.}}$,

в некоторой степени объясняют трудности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы для большинства типов злокачественных новообразований.

Представляют интерес закономерности фракционирования дозы для конкретных типов опухоли. В данном случае в качестве примера нами взяты карцинома легкого и меланома. Для проведения расчетов необходимо знать параметры ЛКМ, соответствующие названным опухолям. Поскольку в литературе ограничиваются сведениями только об отношении α/β , нами для определения в отдельности параметров $\alpha_{оп}$ и $\beta_{оп}$ применен подход, изложенный ранее в работе [10]. В основе подхода лежит сравнение выживаемости клеток при однократном облучении, описываемом по ЛКМ и многомишенной модели. При использовании указанного подхода определены параметры α и β для карциномы легкого ($\alpha_{оп} = 0,482 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,0327 \text{ Гр}^{-2}$, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} \approx 15 \text{ Гр}$) и меланомы ($\alpha_{оп} = 0,048 \text{ Гр}^{-1}$; $\beta_{оп} = 0,051 \text{ Гр}^{-2}$; $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 0,95 \text{ Гр}$). Найденное соотношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для карциномы легкого находится в пределах, приведенных для нее в [4]. Карцинома легкого является высокорadiочувствительной опухолью, поэтому в расчетах для нее принято $S_0 = 10^{12}$. Отношение $\alpha_{оп}/\beta_{оп}$ для меланомы также удовлетворительно согласуется с данными работы [4], согласно которой эта величина равна 0,6 Гр. Известно, что карцинома легкого относится к радиочувствительным, меланома – к радиоустойчивым опухолям, о чем и свидетельствуют характеризующие их радиобиологические параметры.

На основе найденных параметров для карциномы легкого (рис. 5) и меланомы (рис. 6) рассчитана выживаемость клеток этих новообразований при фракционированном облучении как функция числа сеансов терапии при постоянной длительности курса терапии, равной 40 сут, и двух значениях параметра ϕ . На рис. 5 видно, что для карциномы легкого эффективность лучевой терапии растет с увеличением числа фракций, т.е. с уменьшением

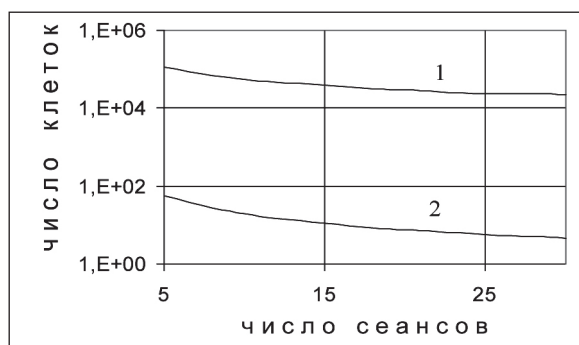


Рис. 3. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 15 \text{ Гр}$

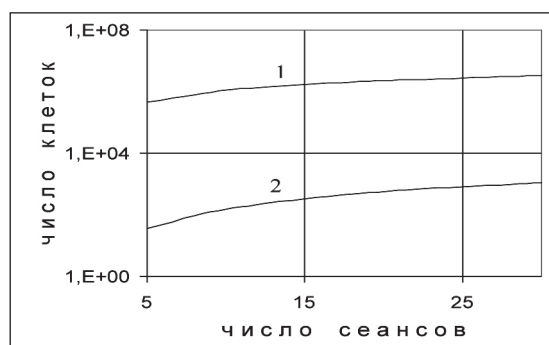


Рис. 4. Выживаемость клеток при фракционированном облучении, $\alpha_{оп}/\beta_{оп} = 6 \text{ Гр}$

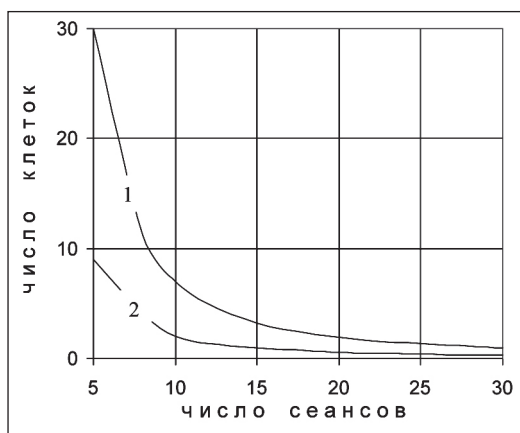


Рис. 5. Выживаемость клеток карциномы легкого при фракционированном облучении для $\phi=0,04 \text{ сут}^{-1}$ (1) и $\phi=0,01 \text{ сут}^{-1}$ (2)

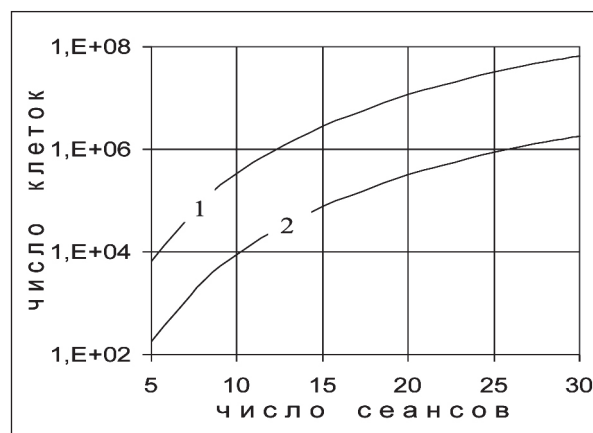


Рис. 6. Выживаемость клеток меланомы при фракционированном облучении для $\phi=0,1 \text{ сут}^{-1}$ (1) и $\phi=0,01 \text{ сут}^{-1}$ (2)

дозы за фракцию. Полученный результат согласуется с зависимостями, представленными на рис. 3, поскольку для обоих рисунков выполняется

условие $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} > \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$. Наблюдается согласие и с из-

вестными клиническими данными работы [14], в которой приведены результаты лучевой терапии у 262 больных неоперабельным эпителиальным раком легкого при различных вариантах фракционирования дозы: облучение проводилось 31 фракцией по 2 Гр, 18 фракциями по 3 Гр, 12 фракциями по 4,05 Гр за 37 дней и 6 фракциями по 6,8 Гр за 35 дней. В работе сказано, что при всех вариантах фракционирования суммарные очаговые дозы, согласно концепции Ellis, были эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань. Это подтверждается тем, что оценка для всех четырех приведенных режимов фракционирования фактора «время – доза – фракционирование» (ВДФ) по формуле

$$ВДФ = 1,2 \times N \times d^{1,538} \times (\Delta T)^{-0,169}$$

дает приблизительно одно и то же значение: $100 \div 104$ ед. Следовательно, в клинических исследованиях [14] выполняется то же условие, что принято и в наших расчетах: все примененные режимы фракционирования эквивалентны по своему воздействию на нормальную ткань по критерию ранних лучевых реакций. При анализе результатов лечения авторами работы [14] показано, что эффективность лучевой терапии повышается с увеличением числа фракций, а лучший эффект по критерию локального излучения получен при использовании однократной дозы 2 Гр при 31 сеансе терапии, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом.

Для меланомы (рис. 6), как и в случае «III»,

выполняется условие $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} < \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, поэтому повыше-

ние эффективности лучевой терапии для этого типа опухоли наблюдается при уменьшении числа сеансов терапии, т.е. с увеличением однократной дозы. Однако, поскольку для меланомы отношение

$\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}}$ существенно меньше, чем для опухолей, рас-

смотренных в случае «III», зависимость выживаемости клеток меланомы при фракционированном облучении выражена более существенно, чем на рис. 4.

Полученный теоретический результат для меланомы хорошо согласуется с известными результатами, полученными непосредственно в клинических исследованиях [15]. Авторами проанализированы данные по лучевой терапии 36 пациентов с рецидивами и метастазами меланомы при различных режимах фракционирования дозы. В упомянутом исследовании все полные курсы терапии приводят к одинаковой предельно допустимой степени поражения нормальной ткани по критерию ранних лучевых реакций, поскольку оно проведено в рамках концепции Ellis. В работе сказано, что выбранный режим фракционирования «позволяет проводить облучение с умеренно выраженными явлениями местной лучевой реакции».

При анализе результатов установлено [15], что наиболее эффективными являются курсы лучевой терапии с меньшим числом фракций и, следовательно, с большей дозой за фракцию, а именно: лучший эффект дает облучение фракциями по 8 Гр и более, что согласуется с полученным нами теоретическим результатом, приведенном на рис. 6.

Сравнение зависимостей (1) и (2) на рис. 5 и рис. 6, полученных при различных значениях параметра ϕ , показывает, что скорость восстановления клеточного пула опухоли не влияет на характер фракционирования дозы. Для обоих значений ϕ эффективность ЛТ для карциномы легкого повышается с уменьшением однократной дозы, а для меланомы в обоих случаях повышение эффек-

тивности ЛТ происходит с ее увеличением. При этом и для карциномы легкого, и для меланомы эффективность ЛТ выше при больших значениях параметра ϕ , т.е. при меньшей скорости восстановления клеточного пула.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований.* Материалы научно-практической конференции. Обнинск, 2008; 124.
2. *Гладилина И.А., Ефимкина Ю.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А.* Гипофракционированные режимы адьювантной лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы IIIA стадий. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии. Сборник материалов. 2010; 2: 220–222.
3. *Конопляников А.Г.* Радиобиологические основы лучевой терапии в свете новых данных о природе и характеристиках раковых стволовых клеток. Материалы Международной научной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей». М., 2013; 10.
4. *Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф.* Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. М., 2005; 67.
5. *Акимов А.А., Афанасьев Б.П., Николаева Е.Н.* Оценка биологической эквивалентности различных режимов фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии. СПб., 2008; 26.
6. *Joiner M.C., Bentzen S.M.* Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clin Radiobiology. 2009; 8 (6): 102–120.

Таким образом, на основе линейно-квадратичной модели предложен метод, расширяющий возможности поиска оптимальных режимов фракционирования дозы в лучевой терапии злокачественных новообразований.

7. *Моисеев А.Н.* Проблемы радиобиологического моделирования в отечественной лучевой терапии. Медицинская физика. 2017; 3: 106–108.
8. *Карякина Н.Ф.* Ответ на статью А.Н. Моисеева. Медицинская физика. 2017; 3: 109.
9. *Клеппер Л.Я., Сотников В.М., Юрьева Т.В.* Сравнительный анализ LQ модели и модели Ellis при облучении кожи. Медицинская физика. 2010; 4: 29–36.
10. *Лисин В.А.* Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии. Медицинская физика. 2010; 4: 5–11.
11. *Zips D.* Tumour growth and response to radiation. Basic Clin Radiobiol. 2009; 78–102.
12. *Balmukhanov S.B., Turdugulov I., Karibjanova Z., Revess L.* The Growth Rate, of Bone Sarcomas and Survival after Radiotherapy with Tourniquet-Induced Hypoxia: a Clinical Study. Cancer (Philad.). 1982; 49, 8: 1597–1604.
13. *Ярмоненко С.П.* Биологические основы лучевой терапии опухолей. М., 1976; 270.
14. *Cox J.D., Byhardt R.W., Komaki R., Greenberg M.* Reduced fractionation and the potential of hypoxic cell sensitizers in irradiation of malignant epithelial tumors. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 37–40.
15. *Overgaard J.* Radiation Treatment of Malignant Melanoma. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 41–44.

Поступила 19.12.17
Принята в печать 1.02.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965. ORCID: 0000-0001-5379-8990. ResearcherID: D-8732-2012. Autor ID (Scopus) 7005068461.

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

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF DOSE RADIATION THERAPY REGIMENS FOR TREATING CANCER ACCORDING TO CRITERIA FOR EARLY TOXICITY OF RADIOTHERAPY

V.A. Lisin

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Abstract

Optimization of dose fractionation regimens is an important way to increase the effectiveness of radiotherapy for malignant tumors. To choose the optimal radiotherapy regimen, it is necessary to know the nature of tumor regression in different dose fractionation schedules. **The purpose of the study** was to analyze the patterns of tumor regression in various dose fractionation regimens, while having the same level of normal tissue damage in cases when damage to normal and tumor tissues can be described using the lineal quadratic model. **Material and methods.** We developed the algorithm for calculating survival of tumor cells under dose fractionation regimes resulting in the same degree of damage to normal tissue. Using this algorithm, the tumor regression patterns were found at various quantitative ratios between the radiosensitivities of the normal and tumor tissues. **Results.** It was found that in the case of equality of the ratios of radiobiological parameters characterizing the tumor and normal tissues ($\alpha/\beta_t = \alpha_n/\beta_n$), the efficacy of radiation therapy did not depend on the dose fractionation

regimen at any ratio between the radiosensitivities of the tumor and normal tissues. In the case of $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} > \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, the efficacy of radiation therapy depended on the dose fractionation regimen and increased with decreasing the dose per fraction. On the contrary, in the case of $\frac{\alpha_{on}}{\beta_{on}} < \frac{\alpha_{n.m.}}{\beta_{n.m.}}$, the efficacy of radiation therapy increased with increasing a single dose. Our theoretical results were consistent with other recent studies.

Key words: radiation therapy, lineal quadratic model, dose fractionation.

REFERENCES

1. *Non-traditional* dose fractionation in radiation and combined treatment of malignant neoplasms. Materials of the scientific-practical conference. Obninsk, 2008; 124. [in Russian]
2. Gladilina I.A., Efimkina Yu.V., Nechushkin M.I., Uymanov V.A. Hypofractionated regimens of adjuvant radiotherapy after organ-preserving operations for breast cancer I IIA stages. III Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering. Collection of materials. 2010; 2: 220–222. [in Russian]
3. Konoplyanikov A.G. Radiobiological basis of radiation therapy in the light of new data on the nature and characteristics of cancer stem cells. Materials of the International Scientific Conference «Radiobiological Basics of Radiation Therapy for Tumors». M., 2013; 10. [in Russian]
4. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear-quadratic model in the calculation of isoeffective doses in the evaluation of the antitumor effect and radiation complications in radiation therapy of malignant tumors. Moscow, 2005; 67. [in Russian]
5. Akimov A.A., Afanasiev B.P., Nikolaeva E.N. Evaluation of biological equivalence of different dose fractionation regimes for remote radiation therapy. Saint-Peterburg., 2008; 26. [in Russian]
6. Joiner M.C., Bentzen S.M. Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clin Radiobiology. 2009; 8 (6): 102–120.
7. Moiseev A.N. Problems of radiobiological modeling in domestic radiation therapy. Medical physics. 2017; 3: 106–108. [in Russian]
8. Karyakina N.F. Reply to the article by A.N. Moiseev. Medical physics. 2017; 3: 109. [in Russian]
9. Klepper L.Ya., Sotnikov V.M., Yuryeva T.V. Comparative analysis of the LQ model and the Ellis model in skin irradiation. Medical physics. 2010; 4: 29–36. [in Russian]
10. Lisin V.A. Estimation of the parameters of the linear-quadratic model in neutron therapy. Medical physics. 2010; 4: 5–11. [in Russian]
11. Zips D. Tumour growth and response to radiation. Basic Clin Radiobiol. 2009; 78–102.
12. Balmukhanov S.B., Turdugulov I., Karibjanova Z., Revess L. The Growth Rate, of Bone Sarcomas and Survival after Radiotherapy with Tourniquet-Induced Hypoxia: a Clinical Study. Cancer (Philad.). 1982; 49, 8: 1597–1604.
13. Yarmonenko S.P. Biological fundamentals of radiation therapy of tumors. Moscow, 1976; 270. [in Russian]
14. Cox J. D., Byhardt R.W., Komaki R., Greenberg M. Reduced Fractionation and the Potential of Hypoxic Cell Sensitizers in Irradiation of Malignant Epithelial Tumors. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 37–40.
15. Overgaard J. Radiation Treatment of Malignant Melanoma. Int J Radiat Oncol Biol. 1980; 6. 1: 41–44.

Received 19.12.17

Accepted 1.02.18

ABOUT THE AUTHORS

Valeriy A. Lisin, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-5379-8990. ResearcherID: D-8732-2012. Autor ID (Scopus) 7005068461.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-34-40

УДК: 616.24-006-033.2-089

Для цитирования: Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А., Пикин О.В. Классификация легочных метастазов: возможности применения в клинической практике. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-34-40.

For citation: Smolenov E.I., Ragulin Yu.A., Pikin O.V. Classification of pulmonary metastases: potential application in clinical practice. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-34-40.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.И. Смоленов¹, Ю.А. Рагулин¹, О.В. Пикин²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹

249036, г. Обнинск, ул. Королёва, 4. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru¹

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия²

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: pikin_ov@mail.ru²

Аннотация

Актуальность проблемы обусловлена отсутствием результатов рандомизированных исследований, демонстрирующих эффективность хирургических вмешательств у больных с внутрилегочными метастазами, и необходимостью создания общепринятой классификации процесса, которая позволила бы стратифицировать этих больных. **Цель исследования** – проанализировать показатели выживаемости больных, перенесших легочные метастазэктомии, с использованием классификации, учитывающей распространенность метастатического поражения легких. **Материал и методы.** В исследование были включены 568 больных злокачественными опухолями различных локализаций с очаговым поражением легкого. Средний возраст больных составил 49 лет (18–81 год). Проведен анализ лечения больных, перенесших метастазэктомию легких в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МНИОИ им. П.А. Герцена, согласно общепринятой классификации. Эта же когорта пациентов стратифицирована согласно разработанной классификации, учитывающей количественные характеристики поражения и вовлеченность лимфатических коллекторов. **Результаты.** По результатам морфологического исследования у 72 пациентов метастатическое поражение не подтвердилось. При анализе проведенного исследования у пациентов без пораженных лимфатических узлов наилучшие результаты зафиксированы при солитарном поражении (M_0): медиана выживаемости составила 58 мес, а при олигометастатическом (до 5 очагов) и лимитированном (до 25 очагов) поражении – 36 и 26 мес соответственно. У больных с множественными очагами (M_m) (более 25 очагов) – 12 мес. При метастатическом поражении лимфатических коллекторов медиана выживаемости составила 32 мес для пациентов с солитарным очагом (M_0), при олигометастатическом поражении (M_0) – 27 мес. При количестве очагов от 6 до 24 (M_L) – 12 мес, при множественном (M_m) – 6 мес ($p=0,00012$). **Заключение.** Применение данной классификации поможет стратифицировать больных на подгруппы по распространенности процесса, которые будут изначально схожи по другим показателям. Её использование стоит рассматривать как один из критериев отбора, который помогает разграничивать больных на тождественные подгруппы в клинических исследованиях.

Ключевые слова: онкология, хирургия, легочная метастазэктомия, классификация, метастазы.

Метастазирование – один из видов прогрессирования злокачественных опухолей, напрямую сказывающийся на общей продолжительности и качестве жизни больных. При гематогенном пути метастазирования первой мишенью диссеминации процесса является легкое. У трети больных со злокачественными солидными опухолями при

динамическом наблюдении после лечения выявляют метастазы в легких [1]. В настоящее время ведущей теорией лимфогенного и гематогенного метастазирования онкологического процесса является «каскадная теория», которая показывает, что его распространение является многоступенчатым процессом. Предложенная Лари Нортонем [2]

гипотеза «self-seeding» (теория самозасева) предполагает двунаправленность процесса метастазирования, когда после формирования отдаленного метастаза опухолевые клетки могут возвращаться в системный кровоток и колонизировать первичную опухоль. Следовательно, гипотеза позволяет разделить метастатическое поражение на активность первичного очага, поражение лимфатических коллекторов и количество отдаленных внутрилегочных очагов. В общепринятой классификации метастатического поражения не учитывается поражение лимфатических узлов. Распространение метастатического процесса на лимфатическую систему неблагоприятно влияет на общую выживаемость [3–5], а частота поражения внутригрудных лимфатических коллекторов при некоторых видах опухолей составляет до 30 %.

В исследовании проведен анализ общепринятой классификации метастатического поражения легких. Предложена система стадирования на основе количества очагов в легочной паренхиме и поражения лимфатических узлов. Проведен ретроспективный анализ данных подгрупп пациентов с учетом показателя общей выживаемости.

Материал и методы

Проанализированы данные больных, перенесших метастазэктомию легких в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МНИОИ им. П.А. Герцена, согласно общепринятой классификации, предполагающей выделение солитарного, единичных (2–3 очага) и множественных (4 и более) очагов. Эта же когорта пациентов стратифицирована согласно предложенной нами классификации. Показатели общей выживаемости рассчитаны методами Kaplan – Meier и Log-rank тест.

По распространенности первичного процесса в разработанной классификации подгруппы выделяли следующим образом: T0 – нет рецидива первичной опухоли и внелегочных отдаленных метастазов; T1 – есть рецидив первичной опухоли и/или внелегочные отдаленные метастазы; Ts – обнаружение узла в легочной ткани синхронно с первичной опухолью (это часто вызывает диагностические сложности в трактовке, поскольку в 37,5 % случаев выявленный солитарный очаг не является метастатическим). В предлагаемой классификации распространение процесса на лимфоколлекторы ранжируется отдельно. Лимфодиссекция является важным прогностическим инструментом при лечении больных с метастатическим поражением лёгких и лимфоузлов [6, 7]. Мы считаем, что лимфогенное метастазирование (категория N) должно определяться не только с учетом размеров метастаза в лимфатическом узле, а в зависимости от «региона» поражения: N0 – данных за увеличенные лимфоколлекторы нет; N1 – поражение медиастинальных и/или корневых лимфатических узлов с одной стороны;

N2 – билатеральное медиастинальное поражение; N3 – поражение внегрудных лимфоузлов. Стоит отметить, что увеличение лимфатических узлов по данным КТ не является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Распространенность метастатического поражения по легочной паренхиме вынесена в категорию M. При солитарном поражении хирургическое лечение часто носит лечебно-диагностический характер, позволяя присвоить категорию M_s. В англоязычной литературе [8] встречается термин «олигометастазы», подразумевающий наличие до 5 метастатических очагов, это соответствует M₀ в представленной классификации. Четких критериев количества очагов, ограничивающих показания к хирургическому лечению, нет. В опубликованных работах [9, 10] встречаются данные об удалении более 100 метастатических очагов, но, основываясь на опыте нашей клиники, удаление свыше 25 очагов (категория M_m) позволяет увеличить показатели выживаемости в крайне редких случаях у тщательно отобранных больных, учитывая и другие прогностические факторы (гистогенез первичной опухоли, время безрецидивного периода и др.). Количество очагов больше 6, но менее 24 обозначается как M_L.

Результаты

Операции по удалению предполагаемых метастазов из легкого/легких выполнены у 568 больных злокачественными опухолями различных локализаций, у 72 (12,6 %) из них метастазы по результатам морфологического исследования удаленного материала не подтверждены. В окончательный анализ включены 496 больных, которым было выполнено хирургическое лечение на одном из этапов с последующим подтверждением метастатического процесса в легких. Средний возраст пациентов составил 49,2 ± 0,61 года (от 18 до 81), 58,5 % больных женского пола. Одностороннее поражение диагностировано у 399 (80,4 %) пациентов. Было выполнено 592 операции, приоритет отдавали щадящим хирургическим вмешательствам: сублобарная резекция выполнена у 422 (71,3 %), лобэктомию – у 132 (22,3 %), пневмонэктомию – у 20 (3,4 %) больных. Пробные операции выполнены 18 (3,6 %) больным. По поводу рецидивных метастазов в легком выполнено 63 (10,6 %) операции у 47 больных (9,4 %).

Данные общей выживаемости больных в зависимости от распространенности процесса представлены на рис. 1. Медиана выживаемости составила 22 мес у 104 больных с множественным поражением, 32 мес – у 106 больных с единичными метастазами, 43 мес – при солитарном метастазе (n=286). Пятилетняя выживаемость – 22,9, 30,3 и 41,9 % соответственно (p<0,001).

Медиана выживаемости при поражении внутригрудных лимфатических узлов (без учета количе-

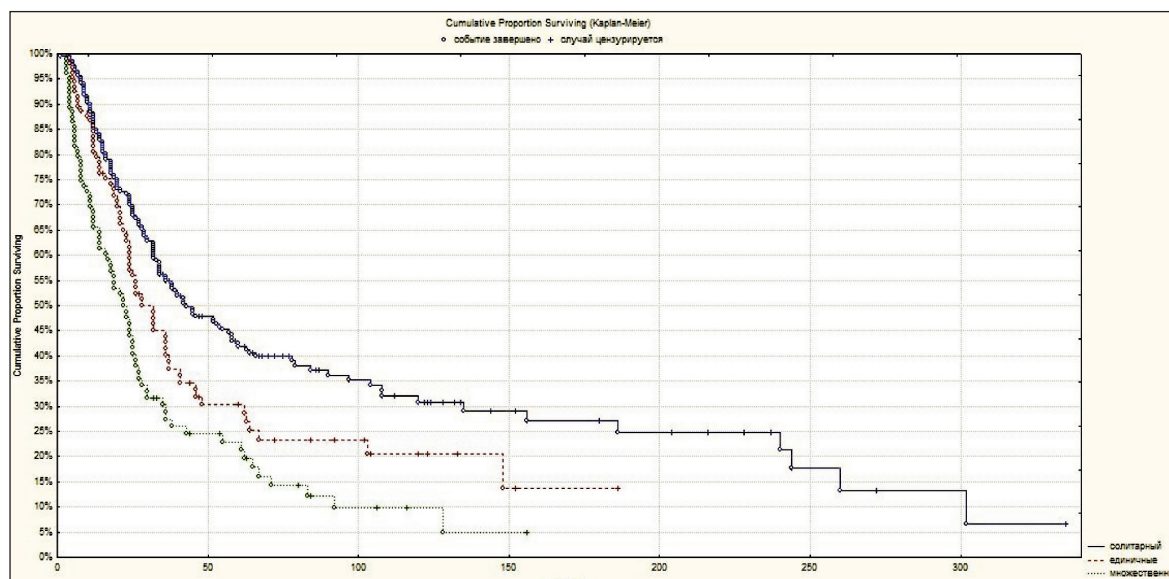


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от распространенности процесса

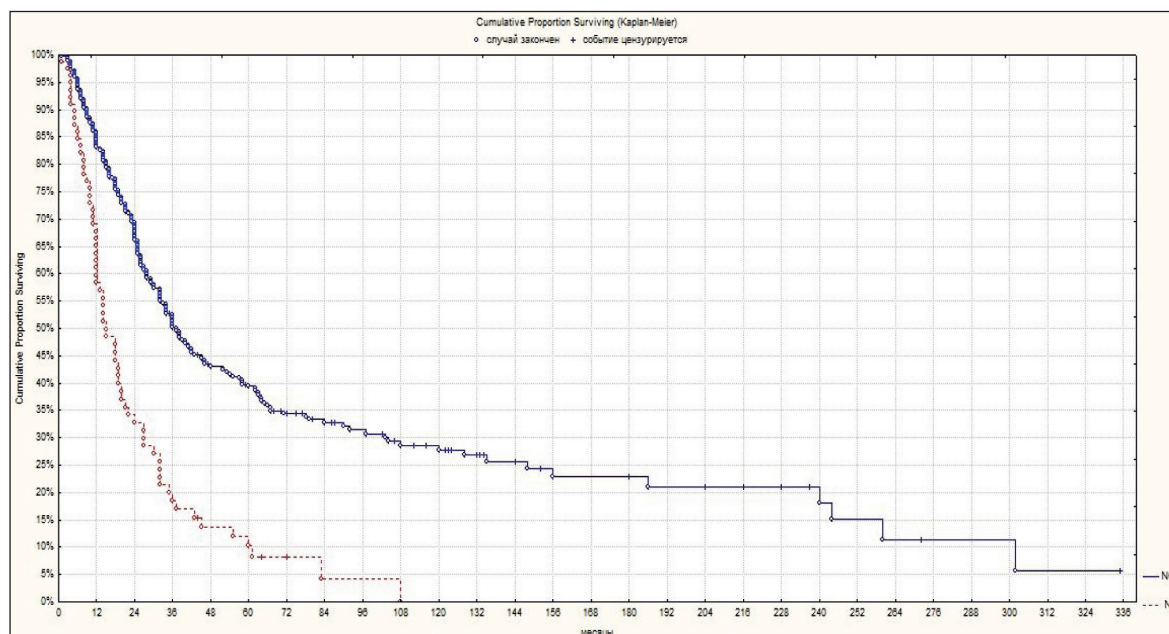


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от поражения лимфатических узлов

ства очагов в легочной паренхиме) составила 15 мес, в то время как при интактных лимфатических узлах данный показатель оказался 37 мес (рис. 2). Пятилетняя выживаемость составила 13,6 и 39,4 % соответственно (log-rank test: $p < 0,001$). Таким образом, наличие пораженных лимфатических узлов ухудшает показатель общей выживаемости пациентов.

В анализ по классификации, учитывающей распространение на лимфоколлекторы и уточняющей количественное поражение, было включено 419 больных (табл. 1). Семьдесят семь больных не были включены в анализ по причине выявленного синхронного поражения (Ts) в 72 случаях и внелегочного метастаза на момент операции (T1) в 5 наблюдениях.

Медиана выживаемости пациентов без пораженных лимфатических узлов составила 58 мес при солитарном очаге (M_s), при олигометастатическом (M_o) поражении – 36 мес, при лимитированном (M_l) – 26 мес, при множественном распространении (M_m) – 12 мес (рис. 3). При этом пятилетняя выживаемость достигла 49,2 % у пациентов с M_s , ни один из пациентов с распространенностью M_m не пережил пятилетний период. У пациентов с олигометастатическим и лимитированным поражением показатель пятилетней выживаемости составил 34,9 и 34,3 % соответственно ($p < 0,001$).

При метастатическом поражении лимфатических коллекторов медиана выживаемости составила 32 мес для больных с солитарным очагом (M_s), при олигометастатическом поражении (M_o) –

Таблица 1

Распространенность поражения, согласно предлагаемой классификации

Распространенность процесса	M_s	M_o	M_L	M_m	Всего
N_0	222	80	33	23	358
$N+$	22	26	5	8	61
Всего	244	106	38	31	419

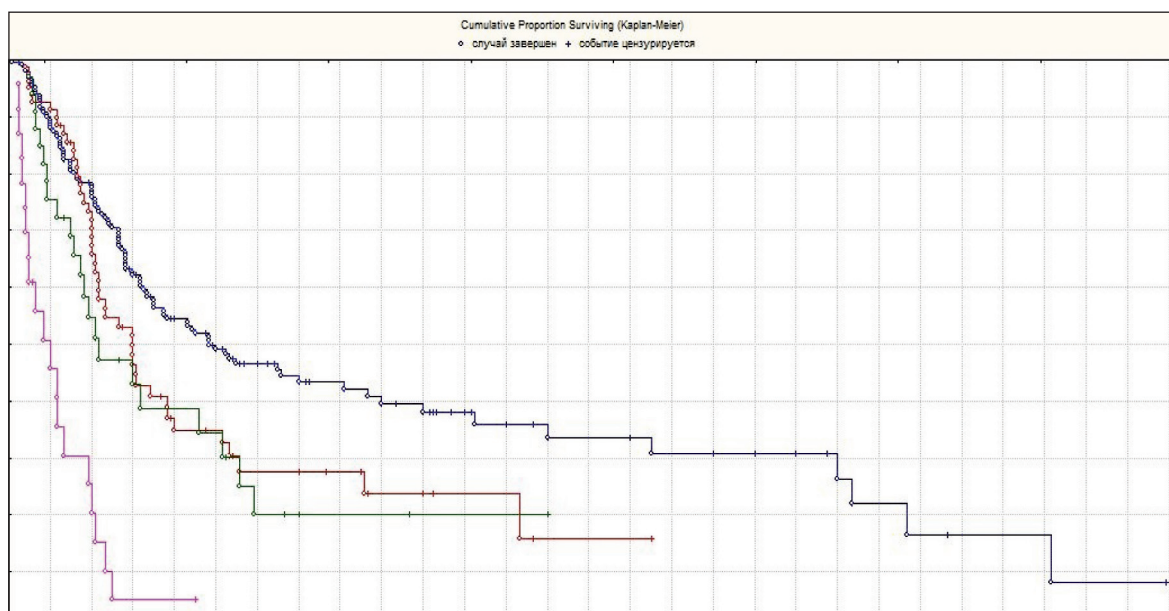


Рис. 3. Общая выживаемость больных с интактными лимфатическими коллекторами

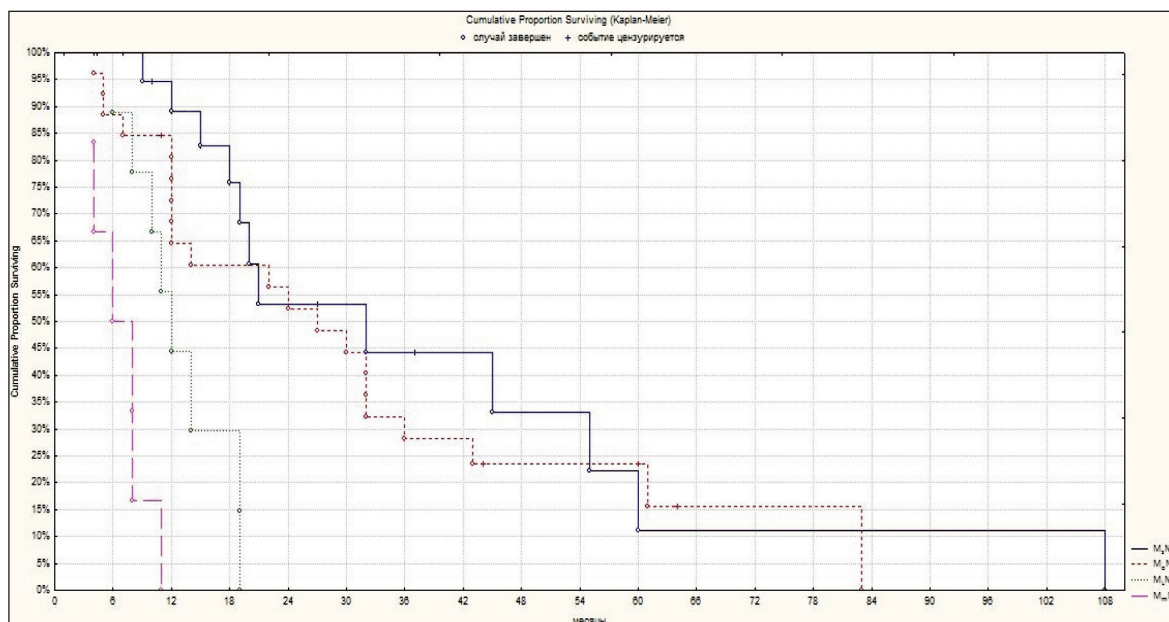


Рис. 4. Общая выживаемость больных с пораженными лимфатическими коллекторами

27 мес, при лимитированном (от 6 до 24 очагов, M_L) – 12 мес, при множественном (M_m) – 6 мес ($p=0,00012$) (рис. 4).

Показатели общей пятилетней выживаемости у пациентов с солитарным и олигометастатическим поражением сходны – 22 % и 23,5 % соответственно (log-rank test: $p=0,45$).

Обсуждение

В настоящее время абсолютным прогностическим фактором при хирургическом лечении метастатического процесса, влияющим на показатель прогноза выживаемости у пациентов, является радикальность выполненной операции. Однако общепринятая классификация не учитывает рас-

Таблица 2

Частота поражения лимфатических коллекторов при метастазэктомии легких

Автор, год	Гистогенез первичного очага	Общее число больных	Число больных с поражением лимфоузлов
Saito, 2002 [13]		138*	20 (14,4 %)
Higashiyama, 2003 [14]		100	12 (12 %)
Inoue, 2003 [15]	Колоректальный рак	89	21 (23,6 %)
Iida, 2006 [16]		1889	103 (8,4 %)
Watanabe, 2009 [17]		44*	5 (11,3 %)
Kanzaki, 2011 [11]	Рак почки	48	5 (10,4 %)
Shiono, 2015 [18]	Опухоли головы и шеи	114	30 (26,3 %)
Shiono, 2015 [5]		73**	21 (29 %)
Anraku, 2004 [19]	Рак матки	45*	16 (35,6 %)
Shiono, 2015 [5]		41**	11 (27 %)
Собственные данные	Различный	419	61 (14,5 %)

Примечание: * – включены пациенты, которым выполнялась лимфодиссекция (селективная или систематическая), ** – включены пациенты, которым выполнялась лобэктомия с лимфодиссекцией.

пространение метастатического поражения на лимфатические коллекторы, хотя по результатам некоторых исследований частота пораженных лимфатических узлов может составлять свыше 30 % [11]. Более подробная статистика представлена в табл. 2.

В исследовании Shiono et al. [5] при анализе 683 пациентов, отобранных из 4363 перенесших метастазэктомию с лимфодиссекцией, показатели пятилетней выживаемости при интактных лимфатических узлах составили 53,8 %, при их поражении данный показатель достоверно ниже – 39,4 %. В нашем исследовании 5-летняя выживаемость составила 39,4 и 13,6 % соответственно (log-rank test: $p < 0,001$). Очевидно, что вовлечение лимфатических коллекторов в метастатический процесс является негативным прогностическим фактором. Таким образом, при решении вопроса о хирургическом лечении метастазов необходимо учитывать состояние лимфатических коллекторов. Данная классификация не включает некоторые «онкологические» прогностические факторы, такие как гистогенез первичного очага, показатель времени безрецидивной выживаемости, размер очагов и т. д. По этой причине результаты нашего исследования отличаются от данных Shiono et al. в связи с более гетерогенным составом групп.

В литературе мы не встретили полноценных работ, посвященных сравнительной оценке эффективности системной медикаментозной терапии и хирургического метода лечения. Безусловно, корректный анализ следует проводить только в группах с одинаковой морфологической структурой опухоли [12]. Применение данной классификации поможет при стратификации больных на подгруппы по распространенности процесса, которые будут изначально схожи по другим показателям. Использование классификации при проведении проспективных исследований стоит рассматривать как один из критериев, помогающий разграничить пациентов на тождественные подгруппы.

Таким образом, в классификациях метастатического поражения легких необходимо учитывать статус внутригрудных лимфатических узлов, поскольку радикальность выполнения операции является ведущим фактором в лечении данных пациентов. При интактных лимфатических узлах выживаемость зависит от количества метастазов в легких, наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов, имеющих более 25 очагов в легочной паренхиме. До получения результатов проспективных исследований должен сохраняться индивидуальный подход к тактике лечения пациентов с метастатическим поражением легких.

ЛИТЕРАТУРА

- Downey R.J. Surgical treatment of pulmonary metastases. Surg Oncol Clin N Am. 1999; 8 (2): 341.
- Migliore M., Lees B., Treasure T., Fallowfield L.J. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC International). Oncologist. 2013; 18 (5): 637. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0476.
- Reinersman J.M., Wigle D.A. Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. Thorac Surg Clin. 2016 Feb; 26 (1): 35–40. doi:10.1016/j.thorsurg.2015.09.005.
- Dominguez-Ventura A., Nichols F.C., 3rd. Lymphadenectomy in metastasectomy. Thorac Surg Clin. 2006 May; 16 (2): 139–43. doi: 10.1016/j.thorsurg.2005.12.001.
- Shiono S., Matsutani N., Okumura S., Nakajima J., Horio H., Kohno M., Ikeda N., Kawamura M.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. The prognostic impact of lymph-node dissection on lobectomy for pulmonary metastasis. Eur J Cardiothorac Surg. 2015; 48 (4): 616–21; discussion 621. doi: 10.1093/ejcts/ezu533.
- Mineo T.C., Ambrogi V. Lung metastasectomy: an experience-based therapeutic option. Ann Transl Med. 2015; 3 (14): 194. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.15.
- Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Паришин В.Д., Пикин О.В. Современная идеология хирургического лечения метастатических опухолей легких. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009; 9: 4–12.
- Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol. 2011; 8 (6): 378–82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- Rolle A., Koch R., Alpard S.K., Zwischenberger J.B. Lobe-sparing resection of multiple pulmonary metastases with a new 1318-nm Nd:YAG laser-first 100 patients. Ann Thorac Surg. 2002; 74 (3): 865–869.
- Rolle A., Pereszlenyi A., Koch R., Richard M., Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131 (6): 1236–1242. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.11.053.

11. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A., Tokunaga T., Maeda J., Okami J., Nishimura K., Kodama K. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb; 39 (2): 167–72. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.021
12. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.
13. Saito Y., Omiya H., Kohno K., Kobayashi T., Itoi K., Teramachi M., Sasaki M., Suzuki H., Takao H., Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Nov; 124 (5): 1007–13.
14. Higashiyama M., Kodama K., Higaki N., Takami K., Murata K., Kameyama M., Yokouchi H. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 51 (7): 289–296.
15. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukuhara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H.; Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78 (1): 238–244. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.017
16. Iida T., Nomori H., Shiba M., Nakajima J., Okumura S., Horio H., Matsuguma H., Ikeda N., Yoshino I., Ozeki Y., Takagi K., Goya T., Kawamura M., Hamada C., Kobayashi K.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013; 257 (6): 1059–1064. doi:10.1097/SLA.0b013e31826eda3b
17. Watanabe K., Nagai K., Kobayashi A., Sugito M., Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96 (9): 1058–1065. doi: 10.1002/bjs.6682
18. Shiono S., Kawamura M., Sato T., Okumura S., Nakajima J., Yoshino I., Ikeda N., Horio H., Akiyama H., Kobayashi K. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2009 Sep; 88 (3): 856–60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.040.
19. Anraku M., Yokoi K., Nakagawa K., Fujisawa T., Nakajima J., Akiyama H., Nishimura Y., Kobayashi K.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (4): 1107–1112.

Поступила 19.02.18

Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смоленов Евгений Игоревич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: e.smolenov@gmail.com. SPIN-код: 6376-2673. AuthorID: 808954. ORCID: 0000-0003-3782-7338.

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594. AuthorID: 696041. ORCID: 0000-0001-5352-9248.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель отделения торакальной хирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. AuthorID: 98403. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

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

CLASSIFICATION OF PULMONARY METASTASES: POTENTIAL APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

E.I. Smolenov¹, Yu.A. Ragulin¹, O.V. Pikin²

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Korolev street, 249036-Obninsk, Kaluga Region, Russia.

E-mail: yuri.ragulin@mail.ru¹

P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia²

3, 2nd Botkinskiy pr., 125284-Moscow, Russia. E-mail: pikin_ov@mail.ru²

Abstract

Background. There is currently no information on the results of randomized studies evaluating the surgical treatment outcomes in patients with pulmonary metastases. Therefore, there is a strong need for a staging system that can permit the stratification of patients with intrapulmonary metastasis. **Aim:** To analyze the overall survival of patients who underwent pulmonary metastasectomy using a new classification taking account the extent of pulmonary metastasis. **Material and methods.** The study included 568 lung cancer patients who underwent pulmonary metastasectomy. All patients were stratified according to a new classification taking into account the number of metastatic sites and the extent of lymph node involvement. The median age of the patients was 49 years (range: 18 to 81 years). **Results.** Histological study revealed no evidence of metastases in 72 patients. In patients having no lymph node involvement, better results were observed in patients with a solitary site of metastasis (M₀), with a median survival of 58 months. In patients with

oligometastatic lesions (up to 5 sites) and limited metastatic sites (6–24 sites), the median survival was 36 and 26 months, respectively. In patients with multiple metastatic lesions (more than 25 sites), the median survival was 12 months. Among patients with lymph node metastases, the median survival was 32 months for patients with a solitary metastasis (M_s) and 27 months for patients with oligometastases (M_o). In patients with limited number of metastatic sites (6–24 sites), the median survival was 12 months. In patients with multiple metastases (M_m), the median survival was 6 months ($p=0.00012$). **Conclusion.** A new classification will help to stratify patients into identical subgroups. Its use should be considered as one of the selection criteria in future multicentre randomized trials.

Key words: oncology, surgery, pulmonary metastasectomy, classification, metastases.

REFERENCES

- Downey R.J. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 1999; 8 (2): 341.
- Migliore M., Lees B., Treasure T., Fallowfield L.J. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC International). *Oncologist*. 2013; 18 (5): 637. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0476.
- Reinersman J.M., Wigle D.A. Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb; 26 (1): 35–40. doi:10.1016/j.thorsurg.2015.09.005.
- Dominguez-Ventura A., Nichols F.C., 3rd. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2006 May; 16 (2): 139–43. doi: 10.1016/j.thorsurg.2005.12.001.
- Shiono S., Matsutani N., Okumura S., Nakajima J., Horio H., Kohno M., Ikeda N., Kawamura M.; *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan*. The prognostic impact of lymph-node dissection on lobectomy for pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48 (4): 616–21; discussion 621. doi: 10.1093/ejcts/ezu533.
- Mineo T.C., Ambrogi V. Lung metastasectomy: an experience-based therapeutic option. *Ann Transl Med*. 2015; 3 (14): 194. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.15.
- Chissov V.I., Trakhtenberg A. Kh., Parshin V.D., Pikin O.V. Surgical treatment of metastatic lung lesions: state of art. *Surgery. Journal of them. N.I. Pirogova*. 2009; 9: 4–12. [in Russian]
- Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8 (6): 378–82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- Rolle A., Koch R., Alpard S.K., Zwischenberger J.B. Lobe-sparing resection of multiple pulmonary metastases with a new 1318-nm Nd:YAG laser-first 100 patients. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74 (3): 865–869.
- Rolle A., Perezlenyi A., Koch R., Richard M., Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (6): 1236–1242. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.11.053.
- Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A., Tokunaga T., Maeda J., Okami J., Nishimura K., Kodama K. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Feb; 39 (2): 167–72. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.05.021.
- Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017; 26 (2): 26–40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40. [in Russian]
- Saito Y., Omiya H., Kohno K., Kobayashi T., Itoi K., Teramachi M., Sasaki M., Suzuki H., Takao H., Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Nov; 124 (5): 1007–13.
- Higashiyama M., Kodama K., Higaki N., Takami K., Murata K., Kameyama M., Yokouchi H. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 51 (7): 289–296.
- Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukuhara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H.; *Thoracic Surgery Study Group of Osaka University*. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78 (1): 238–244. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2004.02.017.
- Iida T., Nomori H., Shiba M., Nakajima J., Okumura S., Horio H., Matsuguma H., Ikeda N., Yoshino I., Ozeki Y., Takagi K., Goya T., Kawamura M., Hamada C., Kobayashi K.; *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan*. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg*. 2013; 257 (6): 1059–1064. doi:10.1097/SLA.0b013e31826eda3b.
- Watanabe K., Nagai K., Kobayashi A., Sugito M., Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2009; 96 (9): 1058–1065. doi: 10.1002/bjs.6682.
- Shiono S., Kawamura M., Sato T., Okumura S., Nakajima J., Yoshino I., Ikeda N., Horio H., Akiyama H., Kobayashi K. *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan*. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep; 88 (3): 856–60. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.04.040.
- Anraku M., Yokoi K., Nakagawa K., Fujisawa T., Nakajima J., Akiyama H., Nishimura Y., Kobayashi K.; *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan*. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127 (4): 1107–1112.

Received 19.02.18

Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny I. Smolenov, Researcher, Department of Thoracic Radiotherapy and Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: e.smolenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3782-7338.

Yuri A. Ragulin, MD, PhD, Head of the Department of Thoracic Radiotherapy and Surgery, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5352-9248.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Department of Thoracic Surgery, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: pikin_ov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Мерзликин Н.В., Цхай В.Ф., Бражникова Н.А., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Максимов М.А., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. Криохирургия опухолей печени. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 41–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-41-48.

For citation: Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Komkova T.B., Salo V.N., Maximov M.A., Navasardan V.G., Noroeva T.A. Cryosurgery of liver tumors. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 41–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-41-48.

КРИОХИРУРГИЯ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Н.В. Мерзликин¹, В.Ф. Цхай¹, Н.А. Бражникова¹, Т.Б. Комкова¹, В.Н. Сало¹,
М.А. Максимов², В.Г. Навасардян², Т.А. Нороева¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия¹

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru¹

ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск, Россия²

634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru²

Аннотация

Введение. Число больных как злокачественными, так и доброкачественными опухолями печени неуклонно растет. Из-за бессимптомности ранних стадий раков печени, поздней обращаемости больных операбельность остается низкой, высока послеоперационная летальность. Для улучшения результатов лечения применяют предоперационную химиоэмболизацию, склерооблитерацию сосудов, криовоздействие. При доброкачественных опухолях печени для снижения кровопотери, предупреждения рецидивов используют эмболизацию сосудов, различные виды коагуляций, сверхнизкие температуры. **Цель работы** – проанализировать результаты оперативного лечения больных со злокачественными и доброкачественными опухолями печени с применением созданной криоаппаратуры. **Материал и методы.** В лечении больных применялась оригинальная криоаппаратура, создающая на рабочих элементах $t^{\circ} = -196^{\circ}\text{C}$, защищенная зарубежными и отечественными патентами: криоультразвуковой и криовиброскальпель, криодеструктор, криоаппликаторы из пористого никелида титана, адаптированные для лапароскопических операций. С помощью криоинструментов оперированы: 81 пациент с раком печени, 6 – с опухолью Клацкина, 141 – с гемангиомой, 9 – с аденомой печени. **Результаты.** Резекции печени при злокачественных опухолях были в пределах гемигепатэктомий, расширенных гемигепатэктомий. У 9 больных они произведены криоультразвуковым скальпелем, у остальных – обычным с криодеструкцией культи печени по линии резекции. Отмечено уменьшение кровопотери на 25 % за счет промораживания сосудов до 1 мм. Умерло после резекции печени 4 человека (5,1 %), рецидив опухоли отмечен у 3,8 %. Выживаемость до 1 года составила 74,6 %, до 3 лет – 52 %, до 5 лет – 40 %. При гемангиомах произведено 20 криорезекций, 91 – резекция обычным скальпелем с криодеструкцией культи, 22 – лапароскопические криодеструкции небольших гемангиом (3–5 см). Применение криоинструментов уменьшало интраоперационную кровопотерю, вызывало асептический некроз с последующим склерозом небольших гемангиоматозных узлов. После резекции печени умерло 3 человека (2,7 %), отмечен один рецидив. По поводу аденом печени произведено 9 резекций органа в пределах гемигепатэктомий с криодеструкцией культи без летальных исходов и рецидивов заболевания. **Заключение.** Криовоздействие при операциях по поводу злокачественных и доброкачественных опухолей печени может осуществляться в виде: 1) криорезекций; 2) обычных резекций с криодеструкцией культи по линии рассечения; 3) криодеструкций небольших гемангиом и метастатических узлов, в том числе лапароскопически. Применение сверхнизких температур снижает кровопотерю, повышает абластичность операций.

Ключевые слова: злокачественные опухоли печени, гемангиома, аденома, криоультразвуковой скальпель, криовиброскальпель, криодеструкция, криоаппликатор.

За последние десятилетия существенно выросло число больных с опухолями печени, что объясняется ухудшением экологической обстановки, широким применением гормональных контрацептивов, а также совершенствованием методов диагностики [1]. Бесспорным является значение для развития

злокачественных новообразований печени цирротических изменений органа, вирусного гепатита, алкоголизма, паразитарных заболеваний. Особую роль в этиологии рака печени играет массивная описторхозная инвазия, ведущая к гиперплазии эпителия протоков, его пролиферации, в связи с чем

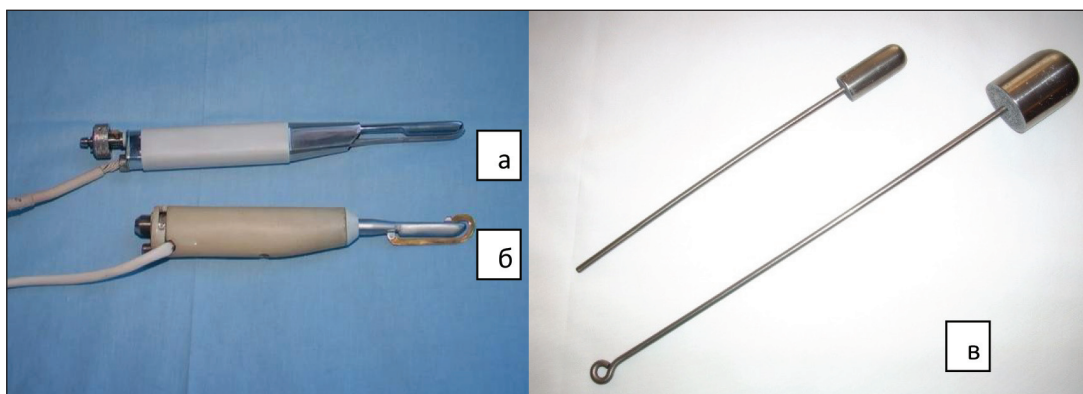


Рис. 1. Криоинструменты:

а) криоскальпель, б) криоультразвуковой скальпель, в) криозонды из никелида титана для манипуляций на печени

регионы, где она распространена (Обь-Иртышский бассейн), лидируют по частоте заболеваемости злокачественными опухолями [2, 3]. Гораздо чаще (в 8–10 раз) первичных встречаются метастатические опухоли печени. Из доброкачественных опухолей печени преобладают гемангиомы, на 2-м месте по частоте находятся аденомы.

Клиническая картина злокачественных новообразований печени многолика, на ранних стадиях они протекают практически бессимптомно, по мере роста опухоли появляются болевой синдром, увеличение печени в размерах, повышение температуры тела, потеря массы тела, развиваются анемия, портальная гипертензия. Симптоматика гемангиом печени зависит от размеров и локализации: тупые боли в правом подреберье, гепатомегалия, могут наблюдаться желтуха, асцит, при разрыве опухоли – внутреннее кровотечение, гемобилия. Аденомы печени до достижения значительных размеров характеризуются скудной клинической картиной. Современные методы диагностики позволяют поставить диагноз как злокачественных, так и доброкачественных опухолей печени, детализировать их формы, локализацию, размеры, наличие осложнений, решить вопрос об операбельности [4].

К сожалению, быстрый рост злокачественных опухолей печени, поздняя обращаемость больных обуславливают низкую операбельность (10–20 %), достаточно высокую послеоперационную летальность – от 4–6,5 % до 12,5–21 % [5]. Операцией выбора является резекция печени, по объему это чаще гемигепатэктомии, расширенные гемигепатэктомии. Для улучшения результатов лечения, предотвращения рецидивов заболевания оперативное вмешательство сочетают с лигированием, химиоэмболизацией, склерооблитерацией сосудов печени [6, 7, 8], технологиями двухэтапной резекции печени ALPPS и RALPPS [9–12], криовоздействием [13, 14].

Что касается хирургического лечения доброкачественных опухолей, то при гемангиомах размером более 5 см и аденомах любых размеров показана резекция печени в пределах здоровых

тканей. С целью снижения кровопотери, абластичности применяют предоперационную эмболизацию сосудов, плазменную и термокоагуляцию, сверхнизкие температуры [15].

Материал и методы

В клинике хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии Сибирского государственного медицинского университета с 1978 г. в хирургии опухолей печени используется воздействие сверхнизкими температурами (-196°C) с помощью оригинальной криоаппаратуры. Она защищена 17 отечественными и 21 зарубежным патентами и представлена криоскальпелем, криоультразвуковым и криовиброскальпелем, криодеструктором (рис. 1). С 2005 г. применяют криодеструктор, адаптированный для лапароскопических операций, с 2010 г. – криоаппликаторы из пористого никелида титана (рис. 2).

Сверхнизкие температуры, как показали наши экспериментальные исследования, позволяют воздействовать на патологический очаг без значительной реакции окружающих тканей с последующим образованием в зоне крионекроза нежного рубца.

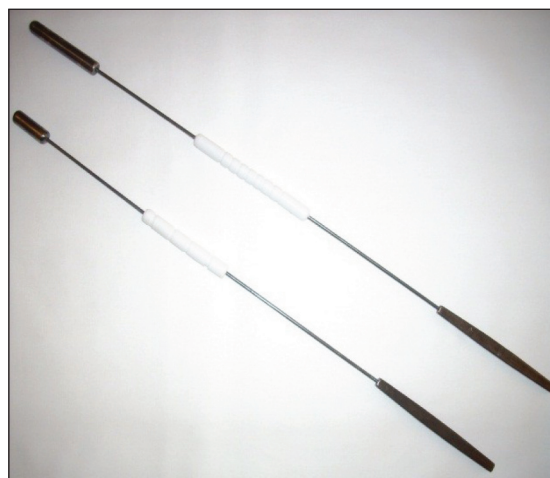


Рис. 2. Эндоскопический криоаппликатор из пористого никелида титана

Таблица 1

Характер оперативных вмешательств при злокачественных опухолях печени

Характер вмешательства	Количество больных	Умерло
Криолитературная резекция печени	9 (10,7 %)	-
Резекция обычным скальпелем + криодеструкция культи печени	58 (69,0 %)	4
Гемиколонэктомия + правосторонняя гемигепатэктомия, криодеструкция культи печени	2 (2,4 %)	-
Резекция печени, криодеструкция культи + криодеструкция метастатических узлов	6 (7,1 %)	-
Ререзекция печени	3 (3,6 %)	-
Криодеструкция опухоли протоков + стентирование протоков	6 (7,1 %)	-
Итого	84 (100 %)	4 (4,8 %)

Прекращение лимфотока и кровотока в области криовоздействия повышает абластичность вмешательства, снижает интраоперационную кровопотерю (в эксперименте на животных – на 26 %, в клинической практике – на 25 %). Существенную роль при этом играет образование кристаллов льда из воды, составляющей значительную часть живой клетки. Объем ее увеличивается примерно на 10 %, что ведет к механическому повреждению мембран клеток и их гибели. Площадь и глубина крионекроза зависят от экспозиции и количества криоциклов. Деструктивное воздействие сверхнизких температур дает возможность использовать их и в качестве самостоятельного вмешательства для разрушения небольших по размеру гемангиом, метастатических опухолей.

Результаты и обсуждение

С применением криоаппаратуры оперировано 81 больной, из них первичные злокачественные опухоли печени наблюдались у 69 (85,2 %), метастатические – у 12 (14,8 %). В 85 % наблюдений опухоли локализовались в правой доле, в 15 % – в левой. Размеры составляли от 5 см до 24. В большинстве случаев первичный рак печени (ПРП) соответствовал IIIA стадии. У 6 больных отмечена опухоль Клацкина типа IIIa–IIIb по Bismuth – Corlette, с механической желтухой длительностью более 1 мес. Необходимо отметить связь ПРП с длительной описторхозной инвазией, которая выявлена у 61,4 % пациентов.

При анализе клинических данных нами выведен синдром «злокачественности», включающий в себя боли различной степени выраженности – в 92 %, увеличение размеров печени – в 90,7 %, давность заболевания менее 6 мес – в 70,8 %, пальпируемую опухоль – в 52,8 %, гипотрофию – в 47,8 %, желтуху – в 47,5 %, жалобы на нарастающую потерю массы тела – в 33,9 % наблюдений. Из лабораторных показателей в данный синдром входят увеличение СОЭ – в 88,5 %, гипохромия – в 85,7 %, гиперфибриногенемия – в 72,2 %, лимфопения – в 66,7 %, лейкоцитоз – в 39,6 % случаях. Концентрация альфа-фетопротеина >200 нг/мл отмечена у всех больных.

Из инструментальных методов диагностики наиболее доступным, позволяющим не только

поставить диагноз рака печени, но и дифференцировать гепатоцеллюлярную форму от холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) является УЗИ. Для первого гистотипа ПРП, по нашим данным, характерны: эконегативная окантовка вокруг опухоли, четкие контуры, правильная форма, изоэхогенное изображение, эконегативные включения. Для холангиоцеллюлярного рака свойственны: правильная форма, нечеткие контуры, гипоехогенность, эконегативные включения.

Как было отмечено выше, описторхозная инвазия может привести к раковому поражению печени. Преобладающей формой рака при этом является холангиоцеллюлярная карцинома. Нами выделено 3 типа эконегативной картины ХЦР: 1) опухоли внутривисцеральной локализации, развиваются из мелких протоков, характеризуются диффузно-инфильтративными изменениями паренхимы периферических отделов печени; 2) опухоли с поражением ворот печени (опухоль Клацкина) – объемные образования небольших размеров (до 3–5 см) без четких контуров, сопровождаются обструкцией желчных протоков; 3) опухоли с поражением дистальных желчных протоков.

К КТ, МРТ, ангиографии прибегали при неудовлетворительных данных УЗИ для уточнения взаимоотношения опухоли с элементами ворот печени и нижней полой веной.

Характер оперативных вмешательств при злокачественных новообразованиях с применением криовоздействия был следующим (табл. 1): резекция печени криолитературным скальпелем – 9, обычная резекция с криодеструкцией культи по линии рассечения печени – 58, гемиколонэктомия в сочетании с правосторонней гемигепатэктомией – 2; резекция печени, криодеструкция культи, криодеструкция метастатических узлов – 6. В трех наблюдениях произведена ререзекция печени при местных рецидивах опухоли.

Резекцию печени проводили по способу Б.И. Альперовича с предварительным наложением блоковых швов по линии резекции, способствующих уменьшению кровопотери и облегчающих лигирование крупных сосудов (рис. 3). Все резекции по объему были обширными – удаление нескольких сегментов, гемигепатэктомии, расширенные гемигепатэктомии. Применение крио-

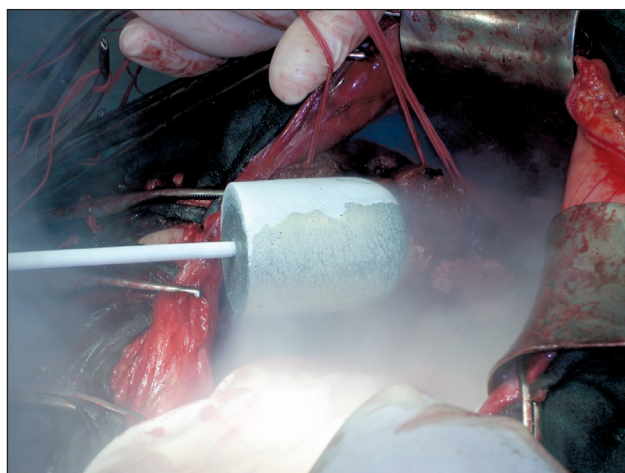


Рис. 3. Резекция печени с наложением по линии рассечения блоковых швов по Б.И. Альперовичу и криодеструкцией культи

воздействия на 25 % уменьшило кровопотерю за счет промораживания мелких сосудов (до 1 мм), что улучшало визуализацию крупных сосудов в плоскости разреза и облегчало их перевязку, повышало абластичность операции за счет разрушения сверхнизкими температурами раковых клеток, попавших на поверхность культи. После резекций печени умерло 4 (5,1 %) человека. Причина смерти – острая печеночная недостаточность, развившаяся после расширенных гемигепатэктомий, при отсутствии гипертрофии оставшихся сегментов. У 3 больных в отдаленном периоде отмечен местный рецидив опухоли, именно им позднее были произведены ререзекции печени. Выживаемость больных составила до 1 года – 74,6 %, до 3 лет – 52 %, до 5 лет – 40 %.

Криодеструкцию можно применять и в качестве самостоятельной паллиативной операции – при небольших метастатических узлах либо при локализации их в области крупных сосудов ворот печени (рис. 4). При опухолях Клацкина после их криодеструкции осуществлено стентирование окклюзированных протоков стентами из никелида титана.

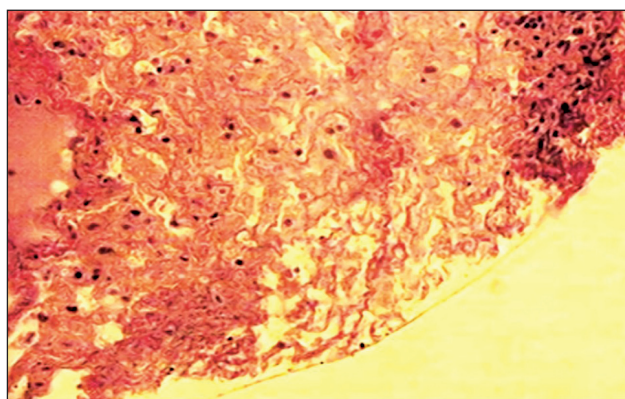


Рис. 5. Микрофото. Деструкция раковых клеток после криовоздействия

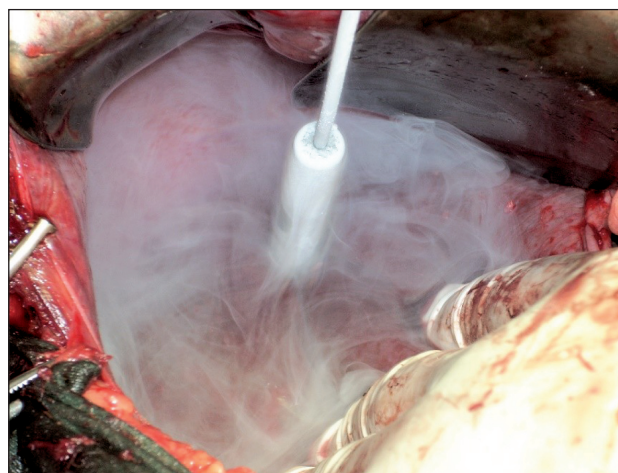


Рис. 4. Криодеструкция метастаза гепатоцеллюлярного рака печени

Оценивая эффективность применения сверхнизких температур в хирургии раков печени, можно констатировать, что криовоздействие уменьшает кровопотерю (ни разу не отмечено клинически значимого интраоперационного кровотечения), повышает абластичность вмешательств за счет деструкции раковых клеток, которые могут оказаться в плоскости разреза, тем самым уменьшая число рецидивов заболевания (рис. 5).

Доброкачественные опухоли печени были представлены в основном гемангиомами. Клинически об этом заболевании можно думать при медленном росте новообразований (по нашим данным, в среднем – 3,6 года), наличии при пальпации опухоли овальной, округлой формы, мягкоэластической консистенции. Даже при больших гемангиомах сосудистых шумов над ними мы не выслушивали. Из инструментальных методов диагностики были информативны селективная ангиография, КТ, эффективность и чувствительность которых, по данным клиники, приближается к 100 %. Мало уступает им более доступное УЗИ, однако при больших размерах гемангиом эхоскопическая картина трудно отличима от злокачественной опухоли.

Показаниями к оперативному лечению гемангиом считаем: 1) одиночные опухоли размером более 5 см; 2) быстро растущие гемангиомы любых размеров в связи с риском сдавления магистральных протоков; 3) осложнения гемангиом (разрывы, нагноения, некроз); 4) сомнения в характере опухоли. Всего оперировали 141 больного (табл. 2). Операцией выбора была резекция печени. Применение сверхнизких температур при гемангиомах печени осуществлялось в 3 вариантах. Криодеструкция с помощью криоскальпеля, криоультразвукового, криовиброскальпеля выполнена у 20 больных. Средняя кровопотеря при их применении – 300–700 мл, что значительно меньше, чем при резекции обычным инструментом. Это особенно важно, поскольку

Таблица 2

Характер оперативных вмешательств при гемангиомах печени		
Характер вмешательства	Количество больных	Умерло
Криорезекция печени	20 (14,2 %)	-
Резекция обычным скальпелем + криодеструкция культи	90 (63,8 %)	3
Лапароскопическая резекция печени + криодеструкция культи	1 (0,7 %)	-
Криодеструкция небольших гемангиом при открытой операции	9 (6,4 %)	-
Лапароскопическая криодеструкция гемангиом	13 (9,2 %)	-
Энуклеация гемангиом, криодеструкция их ложа	8 (5,7 %)	-
Итого	141 (100 %)	3 (2,1 %)

ку гемангиома – сосудистая опухоль, при которой основным интраоперационным осложнением является кровотечение. Кроме того, иногда существует вероятность оставления фрагментов опухоли по линии резекции вследствие нечеткой границы ее с паренхимой печени. Сверхнизкие температуры при этих ситуациях приводят к разрушению элементов гемангиомы, тем самым обеспечивая абластичность операции, предупреждая рецидив заболевания. Не уступает по эффективности криорезекции другой вариант операции – обычная резекция, дополненная криодеструкцией культи печени. Осуществлено 90 таких вмешательств. В одном наблюдении резекция печени с криодеструкцией культи произведена лапароскопически. При малых размерах гемангиом (3–5 см) у 22 пациентов выполнили криодеструкцию узлов, что привело в последующем к замещению их рубцовой тканью. Следующий вариант оперативного вмешательства при небольших гемангиомах – энуклеация узлов с криодеструкцией их ложа (n=8). В последние годы в клинике в хирургии гемангиом применяется эндоскопический криоаппликатор. Его рабочая часть (цилиндрический сердечник) выполнена из пористого никелида титана, поэтому при погружении в жидкий азот насыщается им. Аппликатор вводится в брюшную полость через порт, диаметром 10 мм и подводится к опу-

холи под контролем зрения. Достоинства этого криоинструмента перед стационарной установкой: 1) малый объем необходимого для вмешательств азота (10–50 мл); 2) время выхода на рабочую мощность (–196°C) составляет 30 сек; 3) вес – 58,6 г; 4) не нуждается в источнике питания; 5) легок в манипуляциях. Эндоскопический криоаппликатор может применяться и при открытых операциях, что особенно удобно при локализации гемангиом в труднодоступных отделах печени. С помощью эндоскопического криоаппликатора осуществлено 13 криодеструкций из 22. Гистологическое исследование гемангиом после криодеструкции показало картину асептического некроза, нарушение структурности ткани (рис. 6). После резекции печени по поводу гемангиом умерло 3 (2,7 %) человека, отмечен 1 (0,9 %) рецидив опухоли. Причиной смерти была острая печеночная недостаточность. Оценивая результаты применения криовоздействия в хирургии гемангиом печени, следует отметить, что оно здесь особенно показано из-за уменьшения интраоперационного кровотечения, абластичности, из-за возможности при малых размерах опухолей использовать лапароскопический доступ.

При аденомах печени операции с использованием криоаппаратуры произведены у 9 человек: криорезекции – у 4, обычные резекции с криодеструкцией культи печени – у 5. Клинические про-

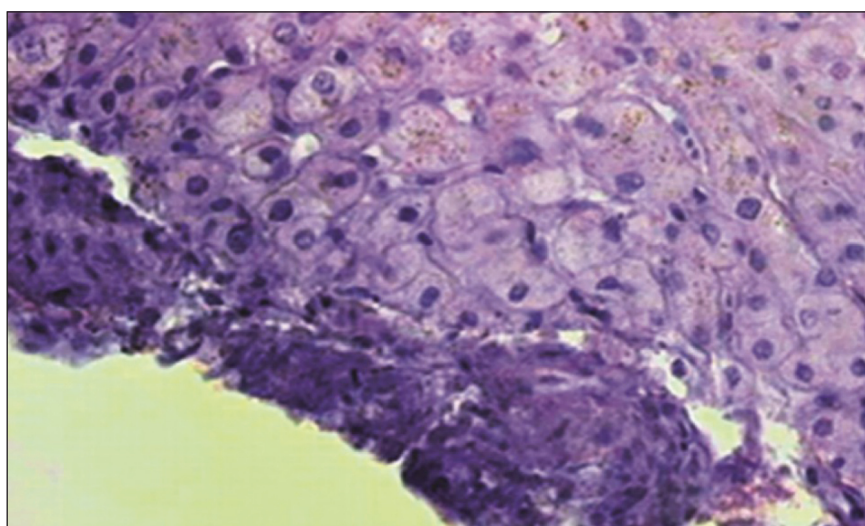


Рис. 6. Микрофото. Нарушение структурности гемангиомы после криодеструкции, картина асептического некроза

явления аденом были скудны, но болевой синдром той или иной выраженности отмечался у всех, пропальпировать опухоль удалось лишь у 4 пациентов. Каких-либо значимых изменений со стороны лабораторных показателей не найдено. Ультразвуковая картина характеризовалась наличием объемных образований различных размеров (от 3 до 25 см) с четкими контурами, однородной структуры, чаще гиперэхогенной. Крупные аденомы могут смещать сосуды в зоне поражения, вызывать ампутацию мелких. В плане дифференциальной диагностики у 4 больных пришлось прибегнуть к ангиографии, КТ.

Возможность развития осложнений, озлокачествления аденом диктует необходимость оперативного лечения. В отличие от мнения некоторых гепатологов операцией выбора считаем резекцию печени в пределах здоровых тканей, а не околоопухолевую резекцию органа. Объем резекции зависел от размеров опухоли, большинство их было в пределах гемигепатэктомии (масса опухоли в одном

наблюдении достигала 1970 г.). Показания к применению криовоздействия были те же, что и при гемангиомах – уменьшение интраоперационной кровопотери, предупреждение рецидивов опухоли. Кровотечений во время операций, летальных исходов, рецидивов заболевания в отдаленные сроки у больных с аденомами печени не отмечено.

Таким образом, применение сверхнизких температур при резекциях по поводу опухолей печени снижает интраоперационную кровопотерю, повышает абластичность операций за счет деструкции тканей по линии рассечения печени. Криовоздействие при операциях по поводу злокачественных и доброкачественных опухолей печени может быть осуществлено в 3 вариантах: криорезекция с помощью криоскальпеля, криоультра- и криовиброскальпеля; обычная резекция с криодеструкцией культи печени по линии рассечения; криодеструкция метастазов и гемангиом небольших размеров, кроме того, в этих случаях возможно выполнение операции лапароскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Тютин Л.А., Поздняков А.В. Современные возможности лучевой диагностики рака печени. Вопросы онкологии. 2008; 54 (4): 410–16.
2. Бражникова Н.А., Цхай В.Ф. Особенности рака печени при хроническом описторхозе. Анналы хирургической гепатологии. 2008; 13(3): 85–87.
3. Мерзликин Н.В., Альперович Б.И., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., Сотников А.А., Комкова Т.Б., Толкаева М.В. Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени. Томск, 2014; 468.
4. Багненко С.С., Труфанов Г.Е., Железняк И.С. Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 64–69.
5. Афанасьев С.Г., Тузиков С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2006; 1: 49–54.
6. Котиев Б.Н., Алентьев С.А., Дзидзава И.И., Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Слободяник А.В., Мужаровский А.Л., Свеклов Д.А. Предоперационная эмболизация воротной вены в комбинированном лечении злокачественных новообразований печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 12–19.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант, 2013. 560.
8. Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Таразов П.Г. Предоперационная эмболизация воротной вены и химиоэмболизация печеночной артерии в комбинированном лечении пациентов со злокачественными опухолями печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21(3): 20–24.
9. Загайнов Е.М., Серегин А.А., Зайцев А.И., Комаров Д.В., Шарабрин Е.Г., Рыхтик П.И., Кукош В.М., Загайнов В.Е. Современные методы стимуляции викарной гипертрофии фрагмента печени перед обширной резекцией: оценка эффективности и пути улучшения результатов. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 25–33.

10. Мелехина О.В., Ефанов М.Г., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезева Ю.В., Старостина Н.С., Ким П.П., Казаков И.В., Ванькович А.Н. Хирургические методы профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 47–55.
11. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size setting. Ann Surg. 2012 Mar; 255 (3): 405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
12. Schadde E., Schnitzbauer A.A., Tschuor C., Raptis D.A., Bechestein W.O., Clavien P.A. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: Associating liver partition and Portal Vein ligation for staged. Hepatectomy. Ann Surg Oncol. 2015; 22 (9): 3109–3120. PMID: 25448799. doi: 10.1245/s10434-014-4213-5.
13. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352.
14. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Чугунов А.О., Коваленко Ю.А., Кунгурцев С.В., Павлов В.Н., Семенов В.Ю. Возможность применения криодеструкции при злокачественных новообразованиях печени. Материалы II международной научно-практической конференции «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». СПб., 2012: 57–68.
15. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Гюнтер В.Э., Парамонова Л.М., Кунгурцев С.В. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы: руководство для врачей. М., 2015. 240.

Поступила 16.02.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерзликин Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7735-9607. Author ID: 638950. Author ID (Scopus): 6701370454. ORCID: 0000-0001-5978-3685. ResearcherID: O-3656-2016.

Цхай Валентина Федоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Бражникова Надежда Архиповна, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Комкова Татьяна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Сало Вадим Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). Researcher ID: S-2682-2016. ORCID: 0000-0002-1933-927X.

Максимов Максим Алексеевич, кандидат медицинских наук, ординатор хирургического отделения, ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск, Россия).

Навасардян Вреж Грачович, ординатор хирургического отделения, ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск, Россия).

Нороева Туяна Алексеевна, студентка VI курса педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

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

CRYOSURGERY OF LIVER TUMORS

N.V. Merzlikin¹, V.F. Tskhai¹, N.A. Brazhnikova¹, T.B. Komkova¹, V.N. Salo¹,
M.A. Maximov², V.G. Navasardan², T.A. Noroeva¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia¹

2, Moskovskiy trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru¹

City Hospital № 3 named after B.I. Alperovich, Tomsk, Russia²

3, Nakhimova Street, 634045-Tomsk, Russia. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru²

Abstract

Background. The incidence of both malignant and benign liver tumors is steadily increasing. Because signs and symptoms of liver cancer do not usually appear until the late stages, its curable rate remains low. To improve the treatment outcomes, preoperative chemoembolization, sclerobliteration of the vessels and cryoexposure are used. In cases with benign liver tumors, vascular embolization, various types of coagulation and ultra-low temperatures are applied to reduce blood loss and to prevent disease recurrence. **Objective:** to analyze the results of cryosurgery for malignant and benign liver tumors. **Material and methods.** The original cryosurgical equipment capable of producing a temperature of -196°C was used. It comprises a cryoultrasonic scalpel, cryodestructor and cryoapplicators from porous titanium nickelide adapted for laparoscopic surgery. Cryosurgery was performed on 81 patients with liver cancer, 6 patients with Klatskin tumor, 141 patients with a hemangioma, and 9 patients with hepatic adenoma. **Results.** Out of 81 patients with liver cancer, 9 underwent extended hemihepatectomy using a cryoultrasonic scalpel, while the remaining patients underwent liver resection using a conventional scalpel with cryodestruction of the liver stump. Decrease in blood loss by 25 % due to freezing of vessels up to 1 mm was noted. Four patients died after resection of the liver (5.1 %). Tumor recurrence was observed in 3.8 % of the patients. The 1-, 3, and 5-year survival rates were 74.6 %, 52 %, and 40 %, respectively. In cases with hemangiomas, 20 cryoresections were performed. There were 91 resections using a conventional scalpel with cryodestruction of the stump and 22 laparoscopic cryodestructions of small hemangiomas (3–5 cm). The use of cryoinstruments reduced intraoperative blood loss and caused aseptic necrosis followed by sclerosis of small hemangiomatous nodes. After resection of the liver, 3 people died (2.7 %), 1 relapse occurred. Concerning liver adenoma, 9 hemihepatectomies with cryodestruction of the stump were performed. There were no lethal outcomes and relapses of the disease. **Conclusion.** Cryosurgery for malignant and benign liver tumors can be performed as: 1) cryoresection; 2) conventional resections with cryodestruction of the stump 3) cryodestruction of small hemangiomas and metastatic nodes, including laparoscopic approach. The use of ultra-low temperatures reduces blood loss and improves surgical ablation outcomes.

Key words: malignant liver tumors, hemangioma, adenoma, cryoultrasonic scalpel, cryovibroscalpel, cryodestruction, cryoapplicator.

REFERENCES

1. Granov A.M., Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V. Modern possibilities of radiation diagnosis of liver cancer. Questions of oncology. 2008; 54 (4): 410–416. [in Russian]
2. Brazhnikova N.A., Tshay V.F. Features of liver cancer in chronic parasitochiasis. Annals of surgical hepatology. 2008; 13 (3): 85–87. [in Russian]
3. Merzlikin N.V., Alperovich B.I., Brazhnikova N.A., Tshay V.F., Sotnikov A.A., Komkova T.B., Tolkaeva M.V. Manual on surgery of focal parasitic liver diseases. Tomsk, 2014; 468. [in Russian]
4. Bagnenko S.S., Trufanov G.E., Zheleznyak I.S. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of focal liver lesions. Annals of surgical hepatology. 2016; 21 (3): 64–69. [in Russian]
5. Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2006; 1: 49–54. [in Russian]

6. Kotiv B.N., Alentiev S.A., Dzidzava I.I., Ivanusa S.Ya., Lazutkin M.V., Slobodyanik A.V., Muzharovsky A.L., Sveklov D.A. Preoperative embolization of the portal vein in the combined treatment of malignant neoplasms of the liver. Annals of surgical hepatology. 2016; 21 (3): 12–19. [in Russian]
7. Granov A.M., Davydov M.I. Interventional radiology in oncology. SPb., 2013. 560. [in Russian]
8. Granov D.A., Polikarpov A.A., Sergeev V.I., Tarazov P.G. Preoperative embolization of the portal vein and chemoembolization of the hepatic artery in the combined treatment of patients with malignant liver tumors. Annals of surgical hepatology. 2016; 21 (3): 20–24. [in Russian]
9. Zagainov E.M., Seregin A.A., Zaitsev A.I., Komarov D.V., Sharabrin E.G., Rykhtik P.I., Kukosh V.M., Zagainov V.E. Modern methods of stimulating the vicar hypertrophy of the liver fragment before extensive resection: an evaluation of the effectiveness and ways to improve the results. Annals of surgical hepatology. 2016; 21 (3): 25–33. [in Russian]

10. Melekhina O.V., Efanov M.G., Alikhanov R.B., Tsvirkun V.V., Kulezneva Yu.V., Starostina N.S., Kim P.P., Kazakov I.V., Vankovich A.N. Surgical methods of preventing hepatic failure after extensive liver resection. *Annals of surgical hepatology*. 2016; 21 (3): 47–55. [in Russian]

11. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size setting. *Ann Surg*. 2012 Mar; 255 (3): 405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.

12. Schadde E., Schnitzbauer A. A., Tschuor C., Raptis D.A., Bechestein W.O., Clavien P.A. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: Associated liver partition and

Portal Vein ligation for staged. Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22 (9): 3109–3120. PMID: 25448799. doi: 10.1245/s10434-014-4213-5.

13. Al'perovich B.I. *Surgery of the liver*. Moscow, 2010. 352. [in Russian]

14. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Chugunov A.O., Kovalevko Yu.A., Kungurtsev S.V., Pavlov V.N., Semenov V.Yu. The possibility of using cryodestruction in malignant neoplasms of the liver. Materials of the II International Scientific and Practical Conference «Cryosurgery. Modern methods and innovative technologies». SPb., 2012; 5768. [in Russian]

15. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B., Salo V.N., Gunter V.E., Paramonova L.M., Kungurtsev S.V. *Cryosurgical operations for liver and pancreas diseases: a guide for doctors*. Moscow, 2015. 240. [in Russian]

Received 16.02.18

Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Merzlikin, MD, Professor, Head of the Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru. Author ID (Scopus): 6701370454. ORCID: 0000-0001-5978-3685. ResearcherID: O-3656-2016.

Valentina F. Tskhai, MD, Professor, Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Nadezhda A. Brazhnikova, MD, Professor, Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Tatyana B. Komkova, MD, Professor, Department of General Surgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Vadim N. Salo, MD, Professor, Department of Surgery with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID: S-2682-2016. ORCID: 0000-0002-1933-927X.

Maxim A. Maximov, MD, PhD, Physician, Surgery Department, City Hospital №3 named after B. I. Alperovich (Tomsk, Russia).

Vrezh G. Navasardyan, MD, Physician, Surgery Department, City Hospital №3 named after B. I. Alperovich (Tomsk, Russia).

Tuyana A. Noroeva, 6-year student, Pediatric Faculty, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59

УДК: 576.385:577.2

Для цитирования: Красильников М.А., Щербаков А.М., Семина С.Е. Экзосомы и формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59.

For citation: Krasilnikov M.A., Scherbakov A.M., Semina S.E. Exosomes and development of tumor cell resistant phenotype. Siberian J Oncology. 2018; 17 (2): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-49-59.

ЭКЗОСОМЫ И ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

М.А. Красильников, А.М. Щербаков, С.Е. Семина

НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru

Аннотация

Экзосомы представляют собой микровезикулы размером 30–100 нм, продуцируемые клетками в окружающую среду и содержащие целый спектр биологически активных молекул, включая различные типы РНК, ДНК, белков и липидов. Ключевой особенностью экзосом является их способность проникать внутрь клеток-реципиентов, вызывая каскад изменений на геномном (за счет интеграции ДНК) и эпигеномном (за счет изменения экспрессии/содержания белков, микроРНК и др.) уровнях. В обзоре рассматриваются современные представления о структуре и механизме действия экзосом, продуцируемых опухолевыми клетками, и их роли в опухолевой прогрессии и формировании опухолеподобного фенотипа клеток. Особое внимание уделяется вопросу о значении экзосом в развитии резистентности опухолей к терапевтическим воздействиям, в том числе лекарственной устойчивости, резистентности к облучению, гормональной резистентности. Заключительная часть обзора посвящена диагностическим возможностям определения экзосом и перспективам их использования в клинической практике.

Ключевые слова: экзосомы, резистентность, злокачественные опухоли, опухолевые маркеры.

Общие представления об экзосомах

Микровезикулы, позже названные «экзосомами», впервые были обнаружены при изучении процесса созревания ретикулоцитов. Первоначально микровезикулы не рассматривались в качестве механизма межклеточной коммуникации, им отводилась в основном функция вывода метаболитов из клеток в окружающее их пространство [1, 2]. К середине 1990-х годов прошлого века появляются статьи, описывающие роль экзосом в реализации процессов лактации, формирования очага воспаления, иммунного ответа и нейроактивности [3–5]. Было установлено, что они также участвуют в патогенезе диабета, тромбоза, в развитии и прогрессировании нейродегенеративных и онкологических заболеваний [6–8].

Регуляция механизма формирования и секреции экзосом, а также сортировки их молекулярного состава до сих пор остается малоизученной областью. Процесс образования экзосом осуществляется путем инвагинации мембраны поздней эндосомы с последующим формированием и созреванием мультивезикулярного комплекса (МВК). Затем

МВК либо сливается с лизосомами, где происходит переработка всего содержимого эндосомы, либо встраивается в плазматическую мембрану и высвобождает экзосомы в межклеточное пространство [9]. В процессе формирования экзосом из эндосом они сохраняют топологию плазматической мембраны клетки, что позволяет им инкорпорироваться в окружающие клетки [10]. Так, например, мембрана экзосом включает представителей семейства тетраспонинов (CD63, CD81, CD82, CD9 и CD37), флотиллин, мононенасыщенные жирные кислоты и холестерин, формирующие липидные рафты [11, 12]. Среди молекул, общих для большинства экзосом, также можно выделить: белки теплового шока (Hsp60, Hsp70, Hsp90 и др.), мембраносвязанные малые ГТФазы и аннексин; белки, участвующие в образовании МВК (ALIX, TSG101 и клатрин); белки цитоскелета (например, актин и тубулин) и сигнальной трансдукции (протеинкиназы и гетеротримерные G-белки) [13]. Согласно Exocarta (<http://www.exocarta.org>), в экзосомах, продуцируемых различными типами клеток, идентифицировано 41 860 белков, более 7 540 РНК и 1 116 липидов.

Интерес исследователей к экзосомам существенно возрос после того, как была обнаружена способность экзосом инкорпорироваться и переносить свое содержимое в клетки-реципиенты. Установлено, что опухолевые клетки продуцируют экзосомы в значительно большем количестве, чем нормальные клетки. Продуцируемые клетками опухолей экзосомы обнаруживаются практически во всех биологических жидкостях организма, включая сыворотку крови, мочу, сперму, асцитные и плевральные жидкости. За счет присутствия на своих мембранах адгезионных рецепторов и лигандов, специфичных для различных типов клеток и тканей, экзосомы «прицельно» взаимодействуют с определенными типами клеток, доставляя в последние биологические молекулы самого широкого спектра действия, в том числе факторы роста, цитокины, рецепторы, биоактивные липиды и различные виды РНК [14–16].

В последние годы информация о биологических свойствах опухолевых экзосом (онкосом) приобретает лавинообразный характер. Прежде всего, следует отметить одно из ключевых свойств опухолевых экзосом – способность инициировать опухолевую трансформацию или формирование опухолеподобного фенотипа клеток окружающей ткани. Продемонстрирована трансформация стволовых клеток жировой ткани под действием экзосом клеток рака предстательной железы [17], злокачественная трансформация фибробластов, нокаутных по гену BRCA1, под действием экзосом из плазмы крови онкологических больных [18], трансформация нормальных фибробластов в присутствии микровезикул из клеток рака молочной железы и трансформированных фибробластов [19]. Трансформирующий эффект экзосом опосредован целым рядом микроРНК: miR-125b, miR-130b, miR-155 [17], miR-21 [20], мРНК K-ras, H-ras и онкобелками, в том числе семейства Ras [17].

Другим, не менее важным свойством опухолевых экзосом является способность индуцировать опухолеподобный фенотип в клетках окружающей стромальной ткани, в частности конверсию нормальных фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток в опухоль-ассоциированные фибробласты [21–23]. Получены доказательства участия экзосом в регуляции инвазии и метастазирования опухолей [24, 25], формировании преметастатических ниш [26–28], ангиогенезе [20, 29].

Как известно, устойчивость к различного рода повреждающим и цитостатическим агентам является одной из универсальных характеристик злокачественных новообразований. Развернувшиеся в последнее время исследования экзосом показали, что формирование резистентного фенотипа опухолевых клеток происходит в том числе с участием экзосом, которые благодаря своей природе могут обеспечивать распространение резистентности по всему пулу опухолевых клеток. Ниже будут

более подробно рассмотрены различные варианты резистентности опухолей и значение микровезикул в формировании ответа клеток на повреждающие стимулы.

1. Экзосомы и лекарственная устойчивость опухолевых клеток

Если говорить о роли микровезикул в формировании резистентного фенотипа опухолевых клеток, то, безусловно, одной из наиболее изученных областей является участие экзосом в развитии множественной лекарственной устойчивости. Как известно, в основе феномена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), столь характерного для опухолевых клеток самого различного происхождения, лежит активация АВС-транспортеров – белков, обеспечивающих АТФ-зависимый выброс ксенобиотиков из клетки [30, 31]. Длительный контакт клеток с химиопрепаратами приводит к гиперэкспрессии генов МЛУ (наиболее известные из них – гены MDR1, MDR2 и др.), кодирующих соответствующие АВС-транспортеры, и развитию резистентности опухолевых клеток к химиопрепаратам [31, 32].

Открытие микровезикул и их способности к межклеточному переносу биомолекул поставило перед исследователями новые вопросы и основной из них – не могут ли экзосомы способствовать распространению резистентности по всей популяции опухолевых клеток. Действительно, рядом независимых лабораторий была продемонстрирована способность микрочастиц, полученных от резистентных клеток, вызывать соответствующие изменения в клетках-реципиентах. Так, в экспериментах на культивируемых *in vitro* клетках рака молочной железы было показано, что микрочастицы, выделенные из резистентных клеток, содержат повышенное количество Р-гликопротеина, одного из основных АВС-транспортеров, и добавление таких экзосом к чувствительным клеткам приводит к накоплению экзогенного Р-гликопротеина в клетках и существенному повышению лекарственной резистентности [33, 34]. Дальнейшее развитие этих исследований позволило существенно расширить список биомолекул, входящих в состав микрочастиц резистентных клеток и способных индуцировать лекарственную резистентность в клетках-реципиентах. В первую очередь это относится к микроРНК, регулирующим уровень экспрессии генов МЛУ. Так, в экзосомах резистентных клеток были идентифицированы miR-27a и miR-451, ассоциированные с развитием МЛУ [35]. Но микроРНК, опосредующие экзосом-зависимую резистентность, могут непосредственно и не участвовать в регуляции генов МЛУ – когда в числе их мишеней оказываются гены (анти)апоптотического сигналинга. Подобный эффект был обнаружен для miR-222, микроРНК широкого спектра действия, одной из мишеней которой является PTEN –

фосфатаза, блокирующая антиапоптотический PI3K-сигналинг [36]. Другая обнаруженная в экзосомах микроРНК (miR-433) приводит к развитию лекарственной устойчивости через подавление в клетках-реципиентах синтеза белка ретинобластомы и CDK6 (cyclin-dependent kinase 6) [37]. Пр продемонстрировано участие miR-100-5p в развитии лекарственной устойчивости через регуляцию mTOR-сигналинга [38].

Оказалось, что индуцировать лекарственную устойчивость в опухолевых клетках могут не только экзосомы резистентных клеток, но и экзосомы, продуцируемые клетками опухолевой стромы. В экспериментах на опухолях яичника было обнаружено, что экзосомы, продуцируемые опухоль-ассоциированными фибробластами, способны вызывать лекарственную резистентность в близлежащих опухолевых клетках за счет переноса miR-21, блокирующей экспрессию APAF1 (apoptotic protease-activating factor 1) [39].

Следует отметить, что не только микроРНК, но и кодирующие мРНК могут переноситься микрочастицами. Так, экзосомы, секретируемые клетками глиобластомы, обогащены мРНК, кодирующими ферменты ДНК репарации: MGMT (O(6)-methylguanine DNA methyltransferase) и APNG (alkylpurine-DNA-N-glycosylase), и перенос этих мРНК в клетки-реципиенты может существенно повышать уровень резистентности [40]. Экзосомы резистентных клеток обогащены и собственно мРНК, кодирующими ABC-транспортёры. В частности, подобный эффект продемонстрирован для экзосом, секретируемых клетками химиорезистентного варианта остеосаркомы MG-63DXR30: в экзосомах таких клеток обнаружено повышенное содержание мРНК Р-гликопротеина и показан перенос мРНК в составе экзосом в клетки-реципиенты с последующим снижением чувствительности клеток к доксорубину [41].

Если суммировать данные об участии микрочастиц в распространении лекарственной резистентности, можно выделить два основных момента: 1) не вызывает сомнений, что микрочастицы, продуцируемые опухолевыми клетками с повышенным уровнем МЛУ, могут индуцировать резистентность в клетках-реципиентах; 2) развитие подобной индуцированной *de novo* резистентности напрямую связано с уникальным составом «резистентных» донорских экзосом. Вероятно, в разных случаях решающим фактором могут служить либо накопление в экзосомах самих ABC-транспортёров, либо соответствующих микроРНК и мРНК, а скорее всего – комплекс этих факторов, что в итоге приводит к формированию и поддержанию резистентного фенотипа в клетках-реципиентах.

Учитывая столь широкий спектр действия экзосом, можно ожидать, что не только множественная лекарственная устойчивость, ассоциированная с активацией ABC-транспортёров, но и устойчивость

к препаратам направленного действия развивается с участием микрочастиц. Действительно, было показано, что в развитии резистентности опухолей почки к ингибиторам тирозинкиназ, в частности сунитинибу, принимают участие экзосомы, обогащенные некодирующей РНК lncARSR (lncRNA Activated in RCC with Sunitinib Resistance) [42]. Чувствительность клеток хронического миелолейкоза к другому ингибитору тирозинкиназ – иматинибу – снижается при действии на клетки экзосом, полученных от иматиниб-резистентных клеток. Авторы показали, что этот эффект опосредован микроРНК miR-365, блокирующей экспрессию про-апоптотических белков в клетках-реципиентах [43]. В наших экспериментах исследовался механизм резистентности клеток рака молочной железы к метформину, цитостатическое действие которого связано с активацией AMPK и подавлением mTOR-сигналинга активностью [44]. Мы показали, что экзосомы от метформин-резистентных клеток отличаются уникальным протеомным профилем и вызывают частичное развитие резистентности в клетках-реципиентах [45]. В целом, представляется достаточно вероятным, что резистентность опухолевых клеток к таргетным препаратам, во многих случаях связанная с ремодуляцией внутриклеточных сигнальных путей, может распространяться между клетками, в том числе с помощью экзосом, вызывающих стойкие изменения сигнальных путей в клетках-мишенях.

2. Экзосомы и облучение

Если участие микрочастиц в формировании лекарственной резистентности опухолевых клеток на сегодняшний день не вызывает сомнений, то роль микрочастиц в регуляции ответа клеток на облучение исследована существенно в меньшей степени. Известны лишь отдельные работы, в которых продемонстрировано участие микровезикул в развитии реакции опухоли на облучение, и результаты этих исследований достаточно противоречивы. В первую очередь это связано с хорошо известным в радиобиологии эффектом «свидетеля» (bystander effect) – радиоиндуцированными изменениями, передающимися от облученных клеток необлученным. Предполагается, что в основе этого эффекта лежит передача индуцированных или модифицированных облучением биометаболитов (активные формы кислорода, цитокины, ростовые факторы, фрагменты нуклеиновых кислот и др.) необлученным клеткам либо паракринным путем, либо через межклеточные щелевые контакты [46–48]. В последние годы появились работы, в которых в экспериментах как на нормальных, так и на опухолевых клетках молочной железы получены прямые доказательства участия экзосом облученных клеток в индукции радиационных изменений (в первую очередь, генетической нестабильности, сокращения теломер) в необлученных клетках [49,

50]. Вместе с тем экзосомы облученных клеток могут обладать и протективными свойствами, в частности, в экспериментах на клетках плоскоклеточного рака головы и шеи описана способность экзосом от облученных клеток существенно увеличивать скорость пролиферации необлученных клеток, как полагают авторы, в результате активного накопления в экзосомах облученных клеток ферментов ДНК репарации [51].

Другой, не менее важный вопрос – в какой мере микрочастицы и экзосомы могут влиять на исходный уровень радиочувствительности опухолей и, учитывая их протективные свойства, способствовать распространению радиорезистентности на опухолевую популяцию. Исследования в этом направлении только начинаются, и можно рассчитывать, что в скором времени удастся получить ответы и на этот, и на другие вопросы, касающиеся роли экзосом в реакции опухоли на облучение.

3. Экзосомы и гормональная резистентность

Гормональная терапия (ГТ) относится к одному из наиболее распространенных видов лечения гормонозависимых злокачественных новообразований, в первую очередь опухолей репродуктивной системы: рака молочной железы, яичника, эндометрия, предстательной железы. В основе гормональной терапии лежит принцип создания искусственного дефицита гормонов, необходимых для роста гормонозависимых опухолей – эстрогенов (для опухолей женской репродуктивной системы) и андрогенов (для опухолей предстательной железы), что достигается в основном двумя способами: снижением концентрации эндогенных гормонов за счет подавления их синтеза (ингибиторы ароматазы) или замещением гормонов их неактивными аналогами (антиэстрогенами или антиандрогенами). Несмотря на безусловную эффективность, применение ГТ ограничено развитием резистентности опухолей к гормонам, которая может носить врожденный характер либо развиваться в процессе гормонотерапии.

Механизм гормональной резистентности достаточно хорошо изучен. В отличие от МЛУ развитие гормональной резистентности не связано с активацией АВС-транспортёров, а вызвано либо необратимым блоком гормональной сигнализации (как правило, подавлением активности или синтеза специфических внутриклеточных рецепторов гормонов), либо активацией рост-регулирующих сигнальных путей, идущих в обход гормонозависимого сигналинга. Помимо уменьшения содержания рецепторов, среди основных факторов, приводящих к гормональной резистентности, различают: нарушение баланса между белками-активаторами и супрессорами рецептора, лиганд-независимую активацию рецептора; стимуляцию сигнальных путей, идущих в обход рецепторов гормонов (в

первую очередь, тирозинкиназных рецепторов) и поддерживающих тем самым рост опухолей в отсутствие гормонов [52–55]. Один из наиболее известных примеров такой активации – гиперэкспрессия в клетках рака молочной железы Her2/Neo, представителя семейства тирозинкиназных рецепторов, контролирующего пролиферацию клеток в отсутствие эстрогенов [56, 57]. Кроме того, к сигнальным белкам, гиперэкспрессированным в резистентных клетках, относятся белки, подавляющие активность рецептора эстрогенов (NF-κB) или препятствующие лиганд-зависимой активации рецептора (Akt, PAK1) [58–60]. Мы показали, что к негативным регуляторам эстрогенового рецептора относится Snail1, ключевой белок эпителиально-мезенхимального перехода, и продемонстрировали эффект активации рецептора при подавлении Snail1 [61].

Существенно меньше известно относительно роли межклеточных взаимодействий в развитии гормональной резистентности опухолей. В работах по исследованию межклеточных контактов обнаружено, что эффективность ответа клеток рака молочной железы на антиэстроген тамоксифен возрастает при активации щелевых межклеточных контактов [62], продемонстрировано, что в клетках, резистентных к тамоксифену, активность межклеточных контактов снижена [63]. Безусловно, с началом активного изучения биологической роли микрочастиц начались исследования участия микровезикул в развитии и поддержании гормональной резистентности опухолевых клеток. Установлено, что в распространении гормональной резистентности от резистентных на чувствительные клетки рака молочной железы могут принимать участие экзосомы, секретируемые резистентными клетками [64, 65]. В наших исследованиях в экспериментах на эстрогензависимых клетках рака молочной железы MCF-7 и тамоксифенрезистентной сублинии MCF-7/T получены прямые доказательства распространения резистентности от резистентных к чувствительным клеткам и продемонстрировано непосредственное участие экзосом в развитии приобретенной резистентности [66, 67].

При сравнительном анализе карго экзосом резистентных клеток идентифицированы отдельные некодирующие РНК, определяющие развитие гормональной резистентности в клетках-донорах. Среди них – представители семейства lncRNA (long non-coding RNA), в частности – UCA1 (Urothelial carcinoma-associated1) [64] и отдельные представители микроРНК. Среди последних – микроРНК 221/222, обладающая широким спектром действия, накопление которой в клетках приводит к развитию резистентности к химио- и гормональным препаратам [36, 65].

Достаточно убедительно продемонстрировано участие микроРНК в развитии гормональной

резистентности опухолей. Это, прежде всего, микроРНК, участвующие в негативной регуляции рецептора эстрогенов – miR-342 [68], Let7b/Let-7i [69], miR-1280 [70] и др. Кроме того, в регуляции эстрогенового сигналинга принимают участие микроРНК, мишенью которых являются белки-коактиваторы/корепрессоры рецептора эстрогенов, в частности Mir-17-5p, регулирующая экспрессию коактиватора SRC-3 [71], miR-10, мишенью которой является ядерный корепрессор NCOR2 [72]; miR-451, регулирующая экспрессию сигнальных белков HER2, EGFR и MAPK [73], miR-101, участвующая в регуляции Akt сигналинга в резистентных клетках [74]. Среди белков-онкосупрессоров особое место занимает PTEN, являющийся мишенью для целого ряда микроРНК, ассоциированных с гормональной резистентностью [36, 75, 76]. Показано, что как минимум некоторые из этих микроРНК могут переноситься экзосомами [77], что свидетельствует об их потенциальном значении в межклеточном распространении гормональной резистентности.

4. Экзосомы: перспективы клинического использования при лечении резистентных форм рака

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии рака, развитие химиорезистентности остается центральной проблемой. Антрациклины являются основными препаратами при проведении химиотерапии, и их эффективность непосредственно зависит от способности опухоли формировать «защитные» механизмы, поддерживающие выживаемость злокачественных клеток. В настоящее время не существует валидированных специфических маркеров, позволяющих точно предсказать индивидуальную чувствительность пациента к конкретному препарату из ряда антрациклинов. Какими свойствами должны обладать такие маркеры? Маркеры должны быть высоко специфичны и своевременно отражать развитие резистентности к терапии. Биологические свойства циркулирующих экзосом, описанные выше, делают их вполне востребованными для разработок в этом направлении.

Содержимое экзосом опухолевых клеток представлено широким спектром молекул, среди которых возможно выявить ферменты, участвующие в реализации действия химиопрепаратов, и, таким образом спрогнозировать ответ на терапию. Исследования, завершенные в 2018 г., свидетельствуют о диагностической ценности экзосомальных белков для прогноза метастазирования при немелкоклеточном раке легкого [78]. В качестве маркеров метастазирования, содержащихся в экзосомах, авторы рассматривают белки, связывающие липополисахарид. Активно исследуется значение экзосомальных АВС-транспортёров и микроРНК, ассоциированных с лекарственной/гормональной устойчивостью, для прогноза эффективности терапии злокачественных опухолей [79–81].

Механизм детоксикации экзогенных химических веществ, реализованный в большинстве опухолевых клеток, ведет к снижению эффективности химиотерапии. Ключевым ферментом, участвующим в детоксикации ксенобиотиков, является GSTP1, относящийся к семейству глутатион-S-трансфераз. GSTP1 присоединяет к экзогенным химическим веществам глутатион, что ведет к их детоксикации и выбросу из клетки с помощью белков-транспортёров. Для значительного числа опухолей показано участие GSTP1 в формировании резистентности к химиотерапии. Согласно данным, опубликованным за последние годы, GSTP1 снижал эффективность терапии рака молочной железы [82, 83], мочевого пузыря [84], немелкоклеточного рака легкого [85], рака желудка [86] и толстой кишки [87], остеосаркомы [88, 89]. Непосредственное участие экзосомального GSTP1 в развитии резистентности РМЖ к антрациклинам и таксанам было показано недавно в работе S.J. Yang et al. [90]. Оказалось, что в экзосомах больных с химиорезистентным раком молочной железы выявляется высокий уровень мРНК GSTP1, который соответствует увеличенному уровню белка GSTP1 в опухолях этой группы.

Внедрение экзосом в клиническую практику протекает достаточно активно. Результаты поиска по базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov ключевых слов «exosomes» и «cancer» содержат более 30 проектов, при этом 21 исследование находится в стадии набора пациентов. Запущен ряд проектов, нацеленных на оценку эффективности терапии онкологических заболеваний. В исследовании NCT03109873 будут включены пациенты с опухолями головы и шеи, получающие метформин, перспективный бигуанид с выраженной противоопухолевой активностью. Авторы планируют выявить влияние метформина на экзосомальный профиль больных, что должно позволить сформировать критерии для оценки прогноза и эффективности терапии. Экзосомы находят применение не только как средства доставки и возможный источник маркеров [78, 91], но и как кандидаты для проведения сопровождающей терапии. В исследовании NCT01668849 рассматривается возможность использования экзосом, выделенных из винограда, для снижения побочных эффектов радио- и химиотерапии при опухолях головы и шеи.

Таким образом, в последние годы накоплены обширные сведения о корреляциях белкового/ДНК/(микро)РНК профиля экзосом и с развитием резистентного фенотипа опухолевых клеток. Новаторские исследования экзосом открывают ряд уникальных возможностей для онкологии, и дальнейшие шаги должны помочь внедрить некоторые из смелых экспериментальных разработок в клиническую практику.

Заключение

Открытие экзосом и, главное, их способности переносить биологический материал от клетки к клетке во многом изменило представления о механизме опухолевой трансформации и прогрессировании. Прежде всего, это обнаруженная способность экзосом вызывать опухолевую трансформацию и/или индуцировать опухолеподобный фенотип в клетках окружающей ткани; стимулировать ангиогенез, образование метастатических ниш, индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и др. И, конечно, одно из наиболее значимых достижений в этом направлении – влияние экзосом на формирование резистентного фенотипа клеток. Экзосомы действительно могут обеспечивать распространение резистентности от резистентных к чувствительным клеткам за счет во многом еще непонятого механизма, основанного на переносе в клетки специфических регуляторных молекул: белков-транспортеров, микроРНК, мРНК и др. Если раньше в развитии приобретенной резистентности опухолей центральное место отводилось селекции предсуществующих или возникших *de novo* клеток с выраженной устойчивостью, то после открытия экзосом все большее внимание уделяется

механизмам направленного изменения свойств опухолевых клеток под действием экзосом.

Индукция резистентности опухолевых клеток под действием экзосом убедительно продемонстрирована в экспериментах *in vitro*, причем практически для всех видов резистентности (МЛУ, гормональная резистентность, устойчивость к облучению). Однако вопрос, насколько обнаруженные закономерности справедливы при развитии опухоли в организме, далек от решения. В какой мере экзосомы участвуют в развитии резистентности опухолей к противоопухолевой терапии, действительно ли в условиях *in vivo* экзосомы могут участвовать в распространении резистентности по всему пулу опухолевых клеток и, главное, насколько этот процесс значим (по сравнению с классической селекцией) при развитии приобретенной резистентности опухолей? Сегодня эти вопросы активно исследуются, и, безусловно, их решение позволит значительно продвинуться в решении столь важной проблемы, как резистентность злокачественных новообразований к противоопухолевой терапии.

Работа финансировалась из средств гранта Российского научного фонда № 14-15-00362 (разделы 1, 4, 5) и Российского фонда фундаментальных исследований № 16-04-00347 (разделы 2, 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987; 262 (19): 9412–9420.
2. Pan B.T., Teng K., Wu C., Adam M., Johnstone R.M. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.* 1985; 101 (3): 942–948.
3. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Liejendekker R., Harding C.V., Melief C.J., Geuze H.J. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996; 183 (3): 1161–1172.
4. Simhadri V.R., Reiniers K.S., Hansen H.P., Topolar D., Simhadri V.L., Nohroudi K., Kufer T.A., Engert A., Pogge von Strandmann E. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function. *PLoS One.* 2008; 3 (10): e3377. doi: 10.1371/journal.pone.0003377.
5. Admyre C., Johansson S.M., Qazi K.R., Filen J.J., Laesmaa R., Norman M., Neve E.P., Scheynius A., Gabrielsson S. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol.* 2007; 179 (3): 1969–78.
6. Azevedo L.C., Janiszewski M., Pontieri V., Pedro Mde A., Bassi E., Tucci P.J., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R120.
7. Rak J., Guha A. Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes. *Bioessays.* 2012; 34 (6): 489–497. doi: 10.1002/bies.201100169.
8. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *Bioessays.* 2012 Jun; 34(6): 48997. doi: 10.1002/bies.201100169.
9. Hanson P.L., Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012; 28: 337–62. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
10. Escrivente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* 2011 Mar 27; 11: 108. doi: 10.1186/1471-2407-11-108.
11. Wubbols R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T., Schwarzmann G., Mobius W., Hoernschemeyer J., Slot J.W., Geuze H.J., Stoorvogel W. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem.* 2003; 278 (13): 10963–72. doi: 10.1074/jbc.M207550200.
12. Brouwers J.F., Aalberts M., Jansen J.W., van Niel G., Wauben M.H., Stout T.A., Helms J.B., Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013 May; 13 (10–11): 1660–6. doi: 10.1002/pmic.201200348.
13. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug; 9 (8): 581–93. doi: 10.1038/nri2567.
14. Blackwell R.H., Foreman K.E., Gupta G.N. The Role of Cancer-Derived Exosomes in Tumorigenicity & Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel).* 2017 Aug 10; 9 (8): pii: E105. doi: 10.3390/cancers9080105.
15. Ruivo C.F., Adem B., Silva M., Melo S.A. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res.* 2017 Dec 1; 77 (23): 6480–6488. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0994.
16. Saleem S.N., Abdel-Mageed A.B. Tumor-derived exosomes in oncogenic reprogramming and cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Jan; 72(1): 110. doi: 10.1007/s00018-014-1710-4.
17. Abd Elmageed Z.Y., Yang Y., Thomas R., Ranjan M., Mondal D., Moroz K., Fang Z., Rezk B.M., Moparty K., Sikka S.C., Sartor O., Abdel-Mageed A.B. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells.* 2014 Apr; 32 (4): 983–97. doi: 10.1002/stem.1619.
18. Abdouh M., Hamam D., Gao Z.H., Arena V., Arena M., Arena G.O. Exosomes isolated from cancer patients' sera transfer malignant traits and confer the same phenotype of primary tumors to oncosuppressor-mutated cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Aug 30; 36 (1): 113. doi: 10.1186/s13046-017-0587-0.
19. Kreger B.T., Dougherty A.L., Greene K.S., Cerione R.A., Antonyak M.A. Microvesicle Cargo and Function Changes upon Induction of Cellular Transformation. *J Biol Chem.* 2016 Sep 16; 291 (38): 19774–85. doi: 10.1074/jbc.M116.725705.
20. Liu Y., Luo F., Wang B., Li H., Xu Y., Liu X., Shi L., Lu X., Xu W., Lu L., Qin Y., Xiang Q., Liu Q. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. *Cancer Lett.* 2016 Jan 1; 370 (1): 125–35. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.011.
21. Cheng Q., Li X., Liu J., Ye Q., Chen Y., Tan S., Liu J. Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 9012152. doi: 10.1155/2017/9012152.
22. Fang T., Lv H., Lv G., Li T., Wang C., Han Q., Yu L., Su B., Guo L., Huang S., Cao D., Tang L., Tang S., Wu M., Yang W., Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun.* 2018 Jan 15; 9 (1): 191. doi: 10.1038/s41467-017-02583-0.
23. Oushy S., Hellwinkel J.E., Wang M., Nguyen G.J., Gunaydin D., Harland T.A., Anchordoquy T.J., Graner M.W. Glioblastoma multiforme-

- derived extracellular vesicles drive normal astrocytes towards a tumour-enhancing phenotype. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jan 5; 373 (1737). pii: 20160477. doi: 10.1098/rstb.2016.0477.
24. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 7045–7049.
25. Zhao H., Achreja A., Iessi E., Logozzi M., Mizzoni D., Di Raimo R., Nagrath D., Fais S. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Jan; 1869 (1): 64–77. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.005.
26. Jiang X., Hu S., Liu Q., Qian C., Liu Z., Luo D. Exosomal microRNA remodels the tumor microenvironment. *Peer J.* 2017 Dec 22; 5: e4196. doi: 10.7717/peerj.4196.
27. Suchorska W.M., Lach M.S. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016 Mar; 35 (3): 1237–44. doi: 10.3892/or.2015.4507.
28. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J., Chow A., O'Connor S.T., Li S., Chin A.R., Somlo G., Palomares M., Li Z., Tremblay J.R., Tsuyada A., Sun G., Reid M.A., Wu X., Swiderski P., Ren X., Shi Y., Kong M., Zhong W., Chen Y., Wang S.E. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol.* 2015 Feb; 17 (2): 183–94. doi: 10.1038/ncb3094.
29. Al-Nedawi K., Meehan B., Kerbel R.S., Allison A.C., Rak J. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10; 106 (10): 3794–9. doi: 10.1073/pnas.0804543106.
30. Scollasi D., Rose-Sperling D., Hellmich U.A., Stockner T. Comparison of mechanistic transport cycle models of ABC exporters. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr; 1860 (4): 818–32. doi: 10.1016/j.bbame.2017.10.028.
31. Zheng H.C. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget.* 2017 Jul 6; 8 (35): 59950–64. doi: 10.18632/oncotarget.19048.
32. Beretta G.L., Cassinelli G., Pennati M., Zuco V., Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. *Eur J Med Chem.* 2017 Dec 15; 142: 271–89. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.062.
33. Jaiswal R., Luk F., Dalla P.V., Grau G.E., Bebawy M. Breast cancer-derived microparticles display tissue selectivity in the transfer of resistance proteins to cells. *PLoS One.* 2013 Apr 12; 8 (4): e61515. doi: 10.1371/journal.pone.0061515.
34. Pasquier J., Galas L., Boulange-Lecomte C., Rioult D., Bultelle F., Magal P., Webb G., Le Foll F. Different modalities of intercellular membrane exchanges mediate cell-to-cell p-glycoprotein transfers in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2; 287 (10): 7374–87. doi: 10.1074/jbc.M111.312157.
35. de Souza P.S., Cruz A.L., Viola J.P., Maia R.C. Microparticles induce multifactorial resistance through oncogenic pathways independently of cancer cell type. *Cancer Sci.* 2015 Jan; 106 (1): 60–8. doi: 10.1111/cas.12566.
36. Chen W.X., Liu X.M., Lv M.M., Chen L., Zhao J.H., Zhong S.L., Ji M.H., Hu Q., Luo Z., Wu J.Z., Tang J.H. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS One.* 2014 Apr 16; 9 (4): e95240. doi: 10.1371/journal.pone.0095240.
37. Weiner-Gorzel K., Dempsey E., Milewska M., McGoldrick A., Toh V., Walsh A., Lindsay S., Gubbins L., Cannon A., Sharpe D., O'Sullivan J., Murphy M., Madden S.F., Kell M., McCann A., Furlong F. Overexpression of the microRNA miR-433 promotes resistance to paclitaxel through the induction of cellular senescence in ovarian cancer cells. *Cancer Med.* 2015 May; 4 (5): 745–58. doi: 10.1002/cam4.409.
38. Qin X., Yu S., Zhou L., Shi M., Hu Y., Xu X., Shen B., Liu S., Yan D., Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine.* 2017 May 15; 12: 3721–33. doi: 10.2147/IJN.S131516.
39. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T., Yeung T.L., Kwan S.Y., Leung C.S., Li Y., Lu E.S., Kwan K., Wong K.K., Schmandt R., Lu K.H., Mok S.C. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016 Mar 29; 7: 11150. doi: 10.1038/ncomms11150.
40. Shao H., Chung J., Lee K., Balaj L., Min C., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakfield X.O., Lee H., Weissleder R. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun.* 2015 May 11; 6: 6999. doi: 10.1038/ncomms7999.
41. Torreggiani E., Roncuzzi L., Perut F., Zini N., Baldini N. Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma. *Int J Oncol.* 2016 Jul; 49 (1): 189–96. doi: 10.3892/ijo.2016.3509.
42. Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., Chen W., Liu F., Sun W., Li X.F., Wang X., Xu Z.Y., Gao L., Yang Q., Xu B., Li Y.M., Fang Z.Y., Xu Z.P., Bao Y., Wu D.S., Miao X., Sun H.Y., Sun Y.H., Wang H.Y., Wang L.H. Exosome-Transmitted IncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016 May 9; 29 (5): 653–668. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
43. Min Q.H., Wang X.Z., Zhang J., Chen Q.G., Li S.Q., Liu X.Q., Li J., Liu J., Yang W.M., Jiang Y.H., Xu Y.M., Lin J., Gao Q.F., Sun F., Zhang L., Huang B. Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15; 362 (2): 386–393. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.001.
44. Scherbakov A.M., Sorokin D.V., Tatarskiy V.V.Jr., Prokhorov N.S., Semina S.E., Bernstein L.M., Krasil'nikov M.A. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016 Apr; 68 (4): 281–92. doi: 10.1002/iub.1481.
45. Семина С.Е., Руденская Е.А., Мумтенберг А.Г., Шабельников С.В., Красильников М.А. Экзосомы и развитие резистентности опухолевых клеток к метформину: пилотное исследование. *Успехи молекулярной онкологии* 2017; 4 (3): 92–98. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-92-98.
46. Hei T.K., Zhou H., Ivanov V.N., Hong M., Lieberman H.B., Brenner D.J., Amundson S.A., Geard C.R. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Aug; 60 (8): 943–50. doi: 10.1211/jpp.60.8.0001.
47. Kadhim M., Salomaa S., Wright E., Hildebrandt G., Belyakov O.V., Prise K.M., Little M.P. Non-targeted effects of ionising radiation-implications for low dose risk. *Mutat Res.* 2013; 752 (2): 84–98. doi: 10.1016/j.mrv.2012.12.001.
48. Morgan W.F., Sowa M.B. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett.* 2015 Jan 1; 356 (1): 17–21. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.009.
49. Al-Mayah A., Bright S., Chapman K., Irons S., Luo P., Carter D., Goodwin E., Kadhim M. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes. *Mutat Res.* 2015 Feb; 772: 38–45. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.12.007.
50. Al-Mayah A.H., Bright S.J., Bowler D.A., Slijepcevic P., Goodwin E., Kadhim M.A. Exosome-Mediated Telomere Instability in Human Breast Epithelial Cancer Cells after X Irradiation. *Radiat Res.* 2017; 187 (1): 98–106. doi: 10.1667/RR14201.1.
51. Mutschelknaus L., Peters C., Winkler K., Yentrapalli R., Heider T., Atkinson M.J., Moertl S. Exosomes Derived from Squamous Head and Neck Cancer Promote Cell Survival after Ionizing Radiation. *PLoS One.* 2016 Mar 23; 11(3): e0152213. doi: 10.1371/journal.pone.0152213.
52. Milani A., Geuna E., Mittica G., Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (5): 990–1001. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.990.
53. Viedma-Rodriguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gomez F., Diaz-Zaragoza M., Martinez-Hernandez G., Ruiz Esparza-Garrido R., Velazquez-Flores M.A., Arenas-Aranda D. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review). *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32 (1): 3–15. doi: 10.3892/or.2014.3190.
54. Suba Z. The pitfall of the transient, inconsistent anticancer capacity of antiestrogens and the mechanism of apparent antiestrogen resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Aug 6; 9: 4341–53. doi: 10.2147/DDDT.S89536.
55. Красильников М.А., Щербаков А.М., Семина С.Е. Сигнальные пути, регулируемые эстрогенами, и опухолевый рост. Молекулярный канцерогенез. М., 2016. 103–117.
56. Clarke R., Tyson J.J., Dixon J.M. Endocrine resistance in breast cancer—An overview and update. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15; 418 Pt 3: 220–34. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.035.
57. Petrelli F., Tomasello G., Barni S., Lonati V., Passalacqua R., Ghidini M. Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166 (2): 339–349. doi: 10.1007/s10549-017-4419-x.
58. Arpino G., De Angelis C., Giuliano M., Giordano A., Falato C., De Laurentis M., De Placido S. Molecular mechanism and clinical implications of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Oncology.* 2009; 77 Suppl 1: 23–37. doi: 10.1159/000258493.
59. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFκappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jul; 12 Suppl 1: S37–46.
60. Ghosh A., Awasthi S., Peterson J.R., Hamburger A.W. Regulation of tamoxifen sensitivity by a PAK1-EBP1 signalling pathway in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013 Feb 19; 108 (3): 557–63. doi: 10.1038/bjc.2013.11.
61. Scherbakov A.M., Andreeva O.E., Shatskaya V.A., Krasil'nikov M.A. The relationships between snail1 and estrogen receptor signaling in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2012 Jun; 113 (6): 2147–55. doi: 10.1002/jcb.24087.

62. Gakhar G., Hua D.H., Nguyen T.A. Combinational treatment of gap junctional activator and tamoxifen in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*. 2010 Jan; 21 (1): 77–88. doi: 10.1097/CAD.0b013e328333d557.
63. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R., Barrow D., Nicholson R.I. Tamoxifen resistance in MCF7 cells promotes EMT-like behaviour and involves modulation of beta-catenin phosphorylation. *Int J Cancer*. 2006 Jan 15; 118 (2): 290–301.
64. Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Oct; 20 (20): 4362–4368.
65. Wei Y., Lai X., Yu S., Chen S., Ma Y., Zhang Y., Li H., Zhu X., Yao L., Zhang J. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Sep; 147 (2): 423–31. doi: 10.1007/s10549-014-3037-0.
66. Семина С.Е., Багров Д.В., Красильников М.А. Межклеточные взаимодействия и развитие гормональной резистентности клеток. *Успехи молекулярной онкологии* 2015; 2 (2): 50–55.
67. Semina S.E., Scherbakov A.M., Kovalev S.V., Shevchenko V.E., Krasil'nikov M.A. Horizontal Transfer of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Cell Derivates: Proteome Study. *Cancer Invest*. 2017; 35 (8): 506–18. doi: 10.1080/0737907.2017.1368081.
68. He Y.J., Wu J.Z., Ji M.H., Ma T., Qiao E.Q., Ma R., Tang J.H. miR-342 is associated with estrogen receptor-alpha expression and response to tamoxifen in breast cancer. *Exp Ther Med*. 2013 Mar; 5 (3): 813–818.
69. Zhao Y., Deng C., Lu W., Xiao J., Ma D., Guo M., Recker R.R., Gatalica Z., Wang Z., Xiao G.G. let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor alpha signaling in breast cancer. *Mol Med*. 2011; 17 (11–12): 1233–41. doi: 10.2119/molmed.2010.00225.
70. Meng D., Li Z., Ma X., Fu L., Qin G. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor alpha. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016 Mar 20; 62 (3): 1–6.
71. Hossain A., Kuo M.T., Saunders G.F. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol*. 2006 Nov; 26 (21): 8191–201.
72. Foley N.H., Bray I., Watters K.M., Das S., Bryan K., Bernas T., Prehn J.H., Stallings R.L. MicroRNAs 10a and 10b are potent inducers of neuroblastoma cell differentiation through targeting of nuclear receptor corepressor 2. *Cell Death Differ*. 2011 Jul; 18 (7): 1089–98. doi: 10.1038/cdd.2010.172.
73. Bergamaschi A., Katzenellenbogen B.S. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3zeta and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene*. 2012 Jan 5; 31 (1): 39–47. doi: 10.1038/onc.2011.223.
74. Sachdeva M., Wu H., Ru P., Hwang L., Trieu V., Mo Y.Y. MicroRNA-101-mediated Akt activation and estrogen-independent growth. *Oncogene*. 2011 Feb 17; 30 (7): 822–31. doi: 10.1038/onc.2010.463.
75. Phuong N.T., Kim S.K., Im J.H., Yang J.W., Choi M.C., Lim S.C., Lee K.Y., Kim Y.M., Yoon J.H., Kang K.W. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Mar 22; 7 (12): 13902–16. doi: 10.18632/oncotarget.5298.
76. Yu X., Li R., Shi W., Jiang T., Wang Y., Li C., Qu X. Silencing of MicroRNA-21 confers the sensitivity to tamoxifen and fulvestrant by enhancing autophagic cell death through inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway in breast cancer cells. *Biomed Pharmacother*. 2016 Feb; 77: 37–44. doi: 10.1016/j.biopha.2015.11.005.
77. Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., Qiu L., Vitkin E., Perelman L.T., Melo C.A., Lucci A., Ivan C., Calin G.A., Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent micro-RNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2014 Nov 10; 26 (5): 707–21. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.005.
78. Wang N., Song X., Liu L., Niu L., Wang X., Song X., Xie L. Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2018 Mar 23. doi: 10.1111/cas.13581.
79. Muluhngwi P., Klinge C.M. Identification of miRNAs as biomarkers for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Nov 15; 456: 76–86. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.004.
80. Li X., Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2017 May 15; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12943-017-0659-y.
81. Soekmadji C., Nelson C.C. The Emerging Role of Extracellular Vesicle-Mediated Drug Resistance in Cancers: Implications in Advanced Prostate Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 454837. doi: 10.1155/2015/454837.
82. Yang G., Shu X.O., Ruan Z.X., Cai Q.Y., Jin F., Gao Y.T., Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (1): 52–58.
83. Miyake T., Nakayama T., Naoi Y., Yamamoto N., Otani Y., Kim S.J., Shimazu K., Shimomura A., Maruyama N., Tamaki Y., Noguchi S. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2012 May; 103 (5): 913–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02231.x.
84. Deng X., Yang X., Cheng Y., Liu X., Li X., Zhao R., Qin C., Lu Q., Yin C. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep*. 2015 Sep 10; 5: 14000. doi: 10.1038/srep14000.
85. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Feb; 65 (3): 437–46. doi: 10.1007/s00280-009-1046-1.
86. Huang Z.H., Hua D., Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Oct; 64 (5): 1001–7. doi: 10.1007/s00280-009-0956-2.
87. Zaanani A., Dalban C., Emile J.F., Blons H., Flejou J.F., Goumard C., Istanbullu M., Calmel C., Alhazmi K., Validire P., Louvet C., de Gramont A., Laurent-Puig P., Taieb J., Praz F. ERCC1, XRCC1 and GSTP1 Single Nucleotide Polymorphisms and Survival of Patients with Colon Cancer Receiving Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Cancer*. 2014 May 2; 5 (6): 425–32. doi: 10.7150/jca.8594.
88. Li J.Z., Tian Z.Q., Jiang S.N., Feng T. Effect of variation of ABCB1 and GSTP1 on osteosarcoma survival after chemotherapy. *Genet Mol Res*. 2014 Apr 25; 13 (2): 3186–92. doi: 10.4238/2014.April.25.3.
89. Huang G., Mills L., Worth L.L. Expression of human glutathione S-transferase P1 mediates the chemosensitivity of osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6 (5): 1610–19. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0580.
90. Yang S.J., Wang D.D., Li J., Xu H.Z., Shen H.Y., Chen X., Zhou S.Y., Zhong S.L., Zhao J.H., Tang J.H. Predictive role of GSTP1-containing exosomes in chemotherapy-resistant breast cancer. *Gene*. 2017 Aug 5; 623: 5–14. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.031.
91. Чевкина Е.М., Щербаков А.М., Журавская А.Ю., Семина С.Е., Комельков А.В., Красильников М.А. Экзосомы и передача (эпигенетической информации) опухолевыми клетками. *Успехи молекулярной онкологии* 2015; 2 (3): 8–20.

Поступила 31.03.18
Принята в печать 13.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красильников Михаил Александрович, доктор биологических наук, профессор, директор НИИ канцерогенеза, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru. Author ID (Scopus): 7005790120.

Щербаков Александр Михайлович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией онкопротеомики НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: alex.scherbakov@gmail.com. SPIN-код: 9526-0047. Author ID: 136087. Author ID (Scopus): 7003636718. ORCID: 0000-0002-2974-9555.

Семина Светлана Евгеньевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИИ канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: s.e.semina@gmail.com. Author ID (Scopus): 55919370200.

EXOSOMES AND DEVELOPMENT OF TUMOR CELL RESISTANT PHENOTYPE

M.A. Krasilnikov, A.M. Scherbakov, S.E. Semina

Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru

Abstract

Exosomes are 30–100 nm-sized microvesicles that are generated in the cells and released into the extracellular space. Exosomes carry the various bioactive molecules including different types of RNA (miR, lncRNA, mRNA), DNA, proteins, lipids etc. The main exosomes property is the ability to incorporate into the recipient cells resulting in the cascade of both genomic changes (caused by the integration of exosomal DNA) and nongenomic changes (caused by the modulation of the expression or content of the proteins, microRNA etc.). In this review, we discuss the modern conception concerned with the structure and mechanism of the action of tumor exosomes and their role in the tumor progression and formation of tumor-like phenotype in the cells. Specially, the role of the exosomes in the tumor resistance including drug resistance, irradiation resistance and hormone independency was considered. Finally, the diagnostic potential of exosome analysis and its perspectives in the clinical practice were discussed.

Key words: exosomes, resistance, malignant tumors, tumor markers.

REFERENCES

1. Johnstone R.M., Adam M., Hammond J.R., Orr L., Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987; 262 (19): 9412–9420.
2. Pan B.T., Teng K., Wu C., Adam M., Johnstone R.M. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.* 1985; 101 (3): 942–948.
3. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Liejendekker R., Harding C.V., Melief C.J., Geuze H.J. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996; 183 (3): 1161–1172.
4. Simhadri V.R., Reiniers K.S., Hansen H.P., Topolar D., Simhadri V.L., Nohroudi K., Kufer T.A., Engert A., Pogge von Strandmann E. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function. *PLoS One.* 2008; 3 (10): e3377. doi: 10.1371/journal.pone.0003377.
5. Admyre C., Johansson S.M., Qazi K.R., Filen J.J., Lahtesmaa R., Norman M., Neve E.P., Scheynius A., Gabrielsson S. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J Immunol.* 2007; 179 (3): 1969–78.
6. Azevedo L.C., Janiszewski M., Pontieri V., Pedro Mde A., Bassi E., Tucci P.J., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R120.
7. Rak J., Guha A. Extracellular vesicles-vehicles that spread cancer genes. *Bioessays.* 2012; 34 (6): 489–497. doi: 10.1002/bies.201100169.
8. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *Bioessays.* 2012 Jun; 34(6): 48997. doi: 10.1002/bies.201100169.
9. Hanson P.I., Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012; 28: 337–62. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154152.
10. Escrevente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer.* 2011 Mar 27; 11: 108. doi: 10.1186/1471-2407-11-108.
11. Wubbols R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T., Schwarzmann G., Mobius W., Hoernschmeyer J., Slot J.W., Geuze H.J., Stoorvogel W. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem.* 2003; 278 (13): 10963–72. doi: 10.1074/jbc.M207550200.
12. Brouwers J.F., Aalberts M., Jansen J.W., van Niel G., Wauben M.H., Stout T.A., Helms J.B., Stoorvogel W. Distinct lipid compositions of two types of human prostasomes. *Proteomics.* 2013 May; 13 (10–11): 1660–6. doi: 10.1002/pmic.201200348.
13. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug; 9 (8): 581–93. doi: 10.1038/nri2567.
14. Blackwell R.H., Foreman K.E., Gupta G.N. The Role of Cancer-Derived Exosomes in Tumorigenicity & Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel).* 2017 Aug 10; 9 (8): pii: E105. doi: 10.3390/cancers9080105.
15. Ruivo C.F., Adem B., Silva M., Melo S.A. The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Res.* 2017 Dec 1; 77 (23): 6480–6488. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0994.
16. Saleem S.N., Abdel-Mageed A.B. Tumor-derived exosomes in oncogenic reprogramming and cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Jan; 72(1): 110. doi: 10.1007/s00018-014-1710-4.
17. Abd Elmageed Z.Y., Yang Y., Thomas R., Ranjan M., Mondal D., Moroz K., Fang Z., Rezk B.M., Moparty K., Sikka S.C., Sartor O., Abdel-Mageed A.B. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells.* 2014 Apr; 32 (4): 983–97. doi: 10.1002/stem.1619.
18. Abdouh M., Hamam D., Gao Z.H., Arena V., Arena M., Arena G.O. Exosomes isolated from cancer patients' sera transfer malignant traits and confer the same phenotype of primary tumors to oncosuppressor-mutated cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Aug 30; 36 (1): 113. doi: 10.1186/s13046-017-0587-0.
19. Kreger B.T., Dougherty A.L., Greene K.S., Cerione R.A., Antonyak M.A. Microvesicle Cargo and Function Changes upon Induction of Cellular Transformation. *J Biol Chem.* 2016 Sep 16; 291 (38): 19774–85. doi: 10.1074/jbc.M116.725705.
20. Liu Y., Luo F., Wang B., Li H., Xu Y., Liu X., Shi L., Lu X., Xu W., Lu L., Qin Y., Xiang Q., Liu Q. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. *Cancer Lett.* 2016 Jan 1; 370 (1): 125–35. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.011.
21. Cheng Q., Li X., Liu J., Ye Q., Chen Y., Tan S., Liu J. Multiple Myeloma-Derived Exosomes Regulate the Functions of Mesenchymal Stem Cells Partially via Modulating miR-21 and miR-146a. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 9012152. doi: 10.1155/2017/9012152.
22. Fang T., Lv H., Lv G., Li T., Wang C., Han Q., Yu L., Su B., Guo L., Huang S., Cao D., Tang L., Tang S., Wu M., Yang W., Wang H. Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. *Nat Commun.* 2018 Jan 15; 9 (1): 191. doi: 10.1038/s41467-017-02583-0.
23. Oushy S., Hellwinkel J.E., Wang M., Nguyen G.J., Gunaydin D., Harland T.A., Anchordoquy T.J., Graner M.W. Glioblastoma multiforme-derived extracellular vesicles drive normal astrocytes towards a tumour-enhancing phenotype. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018 Jan 5; 373 (1737). pii: 20160477. doi: 10.1098/rstb.2016.0477.
24. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res.* 2004; 64 (19): 7045–7049.
25. Zhao H., Achreja A., Iessi E., Logozzi M., Mizzoni D., Di Raimo R., Nagrath D., Fais S. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Jan; 1869 (1): 64–77. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.005.
26. Jiang X., Hu S., Liu Q., Qian C., Liu Z., Luo D. Exosomal microRNA remodels the tumor microenvironment. *Peer J.* 2017 Dec 22; 5: e4196. doi: 10.7717/peerj.4196.

27. Suchorska W.M., Lach M.S. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review). *Oncol Rep.* 2016 Mar; 35 (3): 1237–44. doi: 10.3892/or.2015.4507.
28. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J., Chow A., O'Connor S.T., Li S., Chin A.R., Somlo G., Palomares M., Li Z., Tremblay J.R., Tsuyada A., Sun G., Reid M.A., Wu X., Swiderski P., Ren X., Shi Y., Kong M., Zhong W., Chen Y., Wang S.E. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol.* 2015 Feb; 17 (2): 183–94. doi: 10.1038/ncb3094.
29. Al-Nedawi K., Meehan B., Kerbel R.S., Allison A.C., Rak J. Endothelial expression of autocrine VEGF upon the uptake of tumor-derived microvesicles containing oncogenic EGFR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 10; 106 (10): 3794–9. doi: 10.1073/pnas.0804543106.
30. Szollosi D., Rose-Sperling D., Hellmich U.A., Stockner T. Comparison of mechanistic transport cycle models of ABC exporters. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr; 1860 (4): 818–32. doi: 10.1016/j.bbame.2017.10.028.
31. Zheng H.C. The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget.* 2017 Jul 6; 8 (35): 59950–64. doi: 10.18632/oncotarget.19048.
32. Beretta G.L., Cassinelli G., Pennati M., Zuco V., Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. *Eur J Med Chem.* 2017 Dec 15; 142: 271–89. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.062.
33. Jaiswal R., Luk F., Dalla P.V., Grau G.E., Bebawy M. Breast cancer-derived microparticles display tissue selectivity in the transfer of resistance proteins to cells. *PLoS One.* 2013 Apr 12; 8 (4): e61515. doi: 10.1371/journal.pone.0061515.
34. Pasquier J., Galas L., Boulange-Lecomte C., Rioult D., Bultelle F., Magal P., Webb G., Le Foll F. Different modalities of intercellular membrane exchanges mediate cell-to-cell p-glycoprotein transfers in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2; 287 (10): 7374–87. doi: 10.1074/jbc.M111.312157.
35. de Souza P.S., Cruz A.L., Viola J.P., Maia R.C. Microparticles induce multifactorial resistance through oncogenic pathways independently of cancer cell type. *Cancer Sci.* 2015 Jan; 106 (1): 60–8. doi: 10.1111/cas.12566.
36. Chen W.X., Liu X.M., Lv M.M., Chen L., Zhao J.H., Zhong S.L., Ji M.H., Hu Q., Luo Z., Wu J.Z., Tang J.H. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. *PLoS One.* 2014 Apr 16; 9 (4): e95240. doi: 10.1371/journal.pone.0095240.
37. Weiner-Gorzel K., Dempsey E., Milewska M., McGoldrick A., Toh V., Walsh A., Lindsay S., Gubbins L., Cannon A., Sharpe D., O'Sullivan J., Murphy M., Madden S.F., Kell M., McCann A., Furlong F. Overexpression of the microRNA miR-433 promotes resistance to paclitaxel through the induction of cellular senescence in ovarian cancer cells. *Cancer Med.* 2015 May; 4 (5): 745–58. doi: 10.1002/cam4.409.
38. Qin X., Yu S., Zhou L., Shi M., Hu Y., Xu X., Shen B., Liu S., Yan D., Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine.* 2017 May 15; 12: 3721–33. doi: 10.2147/IJN.S131516.
39. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T., Yeung T.L., Kwan S.Y., Leung C.S., Li Y., Lu E.S., Kwan K., Wong K.K., Schmandt R., Lu K.H., Mok S.C. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016 Mar 29; 7: 11150. doi: 10.1038/ncomms11150.
40. Shao H., Chung J., Lee K., Balaj L., Min C., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Lee H., Weissleder R. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. *Nat Commun.* 2015 May 11; 6: 6999. doi: 10.1038/ncomms7999.
41. Torreggiani E., Roncuzzi L., Perut F., Zini N., Baldini N. Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma. *Int J Oncol.* 2016 Jul; 49 (1): 189–96. doi: 10.3892/ijo.2016.3509.
42. Qu L., Ding J., Chen C., Wu Z.J., Liu B., Gao Y., Chen W., Liu F., Sun W., Li X.F., Wang X., Wang Y., Xu Z.Y., Gao L., Yang Q., Xu B., Li Y.M., Fang Z.Y., Xu Z.P., Bao Y., Wu D.S., Miao X., Sun H.Y., Sun Y.H., Wang H.Y., Wang L.H. Exosome-Transmitted lncARSR Promotes Sunitinib Resistance in Renal Cancer by Acting as a Competing Endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016 May 9; 29 (5): 653–668. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
43. Min Q.H., Wang X.Z., Zhang J., Chen Q.G., Li S.Q., Liu X.Q., Li J., Liu J., Yang W.M., Jiang Y.H., Xu Y.M., Lin J., Gao Q.F., Sun F., Zhang L., Huang B. Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15; 362 (2): 386–393. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.001.
44. Scherbakov A.M., Sorokin D.V., Tatarskiy V.V.Jr., Prokhorov N.S., Semina S.E., Berstein L.M., Krasil'nikov M.A. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016 Apr; 68 (4): 281–92. doi: 10.1002/iub.1481.
45. Semina S.E., Rudenskaya E.A., Mittenberg A.G., Shabel'nikov S.V., Krasil'nikov M.A. Exosomes and development of cancer cell resistance to metformin: pilot study. *Advances in molecular oncology.* 2017; 4 (3): 92–98. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-92-98. [in Russian]
46. Hei T.K., Zhou H., Ivanov V.N., Hong M., Lieberman H.B., Brenner D.J., Amundson S.A., Geard C.R. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Aug; 60 (8): 943–50. doi: 10.1211/jpp.60.8.0001.
47. Kadhim M., Salomaa S., Wright E., Hildebrandt G., Belyakov O.V., Prise K.M., Little M.P. Non-targeted effects of ionising radiation-implications for low dose risk. *Mutat Res.* 2013; 752 (2): 84–98. doi: 10.1016/j.mrrrev.2012.12.001.
48. Morgan W.F., Sowa M.B. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. *Cancer Lett.* 2015 Jan 1; 356 (1): 17–21. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.009.
49. Al-Mayah A., Bright S., Chapman K., Irons S., Luo P., Carter D., Goodwin E., Kadhim M. The non-targeted effects of radiation are perpetuated by exosomes. *Mutat Res.* 2015 Feb; 772: 38–45. doi: 10.1016/j.mrrfmm.2014.12.007.
50. Al-Mayah A.H., Bright S.J., Bowler D.A., Slijepcevic P., Goodwin E., Kadhim M.A. Exosome-Mediated Telomere Instability in Human Breast Epithelial Cancer Cells after X Irradiation. *Radiat Res.* 2017; 187 (1): 98–106. doi: 10.1667/RR14201.1.
51. Mutschelknaus L., Peters C., Winkler K., Yentrapalli R., Heider T., Atkinson M.J., Moertl S. Exosomes Derived from Squamous Head and Neck Cancer Promote Cell Survival after Ionizing Radiation. *PLoS One.* 2016 Mar 23; 11(3): e0152213. doi: 10.1371/journal.pone.0152213.
52. Milani A., Geuna E., Mittica G., Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014; 5 (5): 990–1001. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.990.
53. Viedma-Rodriguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gomez F., Diaz-Zaragoza M., Martinez-Hernandez G., Ruiz Esparza-Garrido R., Velazquez-Flores M.A., Arenas-Aranda D. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review). *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32 (1): 3–15. doi: 10.3892/or.2014.3190.
54. Suba Z. The pitfall of the transient, inconsistent anticancer capacity of antiestrogens and the mechanism of apparent antiestrogen resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Aug 6; 9: 4341–53. doi: 10.2147/DDDT.S89536.
55. Krasil'nikov M.A., Scherbakov A.M., Semina S.E. Signaling pathways controlled by estrogens, and tumor growth. *Molecular carcinogenesis.* Moscow; 2016. 103–117. [in Russian]
56. Clarke R., Tyson J.J., Dixon J.M. Endocrine resistance in breast cancer—An overview and update. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15; 418 Pt 3: 220–34. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.035.
57. Petrelli F., Tomasello G., Barni S., Lonati V., Passalacqua R., Ghidini M. Clinical and pathological characterization of HER2 mutations in human breast cancer: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov; 166 (2): 339–349. doi: 10.1007/s10549-017-4419-x.
58. Arpino G., De Angelis C., Giuliano M., Giordano A., Falato C., De Laurentis M., De Placido S. Molecular mechanism and clinical implications of endocrine therapy resistance in breast cancer. *Oncology.* 2009; 77 Suppl 1: 23–37. doi: 10.1159/000258493.
59. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NFkappaB pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Jul; 12 Suppl 1: S37–46.
60. Ghosh A., Awasthi S., Peterson J.R., Hamburger A.W. Regulation of tamoxifen sensitivity by a PAK1-EBP1 signalling pathway in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013 Feb 19; 108 (3): 557–63. doi: 10.1038/bjc.2013.11.
61. Scherbakov A.M., Andreeva O.E., Shatskaya V.A., Krasil'nikov M.A. The relationships between snail and estrogen receptor signaling in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 2012 Jun; 113 (6): 2147–55. doi: 10.1002/jcb.24087.
62. Gakhar G., Hua D.H., Nguyen T.A. Combinational treatment of gap junctional activator and tamoxifen in breast cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2010 Jan; 21 (1): 77–88. doi: 10.1097/CAD.0b013e328333d557.
63. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R., Barrow D., Nicholson R.I. Tamoxifen resistance in MCF7 cells promotes EMT-like behaviour and involves modulation of beta-catenin phosphorylation. *Int J Cancer.* 2006 Jan 15; 118 (2): 290–301.
64. Xu C.G., Yang M.F., Ren Y.Q., Wu C.H., Wang L.Q. Exosomes mediated transfer of lncRNA UCA1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Oct; 20 (20): 4362–4368.
65. Wei Y., Lai X., Yu S., Chen S., Ma Y., Zhang Y., Li H., Zhu X., Yao L., Zhang J. Exosomal miR-221/222 enhances tamoxifen resistance in recipient cells.

- ent ER-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Sep; 147 (2): 423–31. doi: 10.1007/s10549-014-3037-0.
66. Semina S.E., Bagrov D.V., Krasil'nikov M.A. Intercellular interactions and progression of hormonal resistance of breast cancer cells. *Advances in molecular oncology.* 2015; 2 (2): 50–55. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.50-55 [in Russian]
67. Semina S.E., Scherbakov A.M., Kovalev S.V., Shevchenko V.E., Krasil'nikov M.A. Horizontal Transfer of Tamoxifen Resistance in MCF-7 Cell Derivates: Proteome Study. *Cancer Invest.* 2017; 35 (8): 506–18. doi: 10.1080/07357907.2017.1368081.
68. He Y.J., Wu J.Z., Ji M.H., Ma T., Qiao E.Q., Ma R., Tang J.H. miR-342 is associated with estrogen receptor- α expression and response to tamoxifen in breast cancer. *Exp Ther Med.* 2013 Mar; 5 (3): 813–818.
69. Zhao Y., Deng C., Lu W., Xiao J., Ma D., Guo M., Recker R.R., Gatalica Z., Wang Z., Xiao G.G. let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor α signaling in breast cancer. *Mol Med.* 2011; 17 (11–12): 1233–41. doi: 10.2119/molmed.2010.00225.
70. Meng D., Li Z., Ma X., Fu L., Qin G. MicroRNA-1280 modulates cell growth and invasion of thyroid carcinoma through targeting estrogen receptor α . *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Mar 20; 62 (3): 1–6.
71. Hossain A., Kuo M.T., Saunders G.F. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol.* 2006 Nov; 26 (21): 8191–201.
72. Foley N.H., Bray I., Watters K.M., Das S., Bryan K., Bernas T., Prehn J.H., Stallings R.L. MicroRNAs 10a and 10b are potent inducers of neuroblastoma cell differentiation through targeting of nuclear receptor corepressor 2. *Cell Death Differ.* 2011 Jul; 18 (7): 1089–98. doi: 10.1038/cdd.2010.172.
73. Bergamaschi A., Katzenellenbogen B.S. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. *Oncogene.* 2012 Jan 5; 31 (1): 39–47. doi: 10.1038/ncr.2011.223.
74. Sachdeva M., Wu H., Ru P., Hwang L., Trieu V., Mo Y.Y. MicroRNA-101-mediated Akt activation and estrogen-independent growth. *Oncogene.* 2011 Feb 17; 30 (7): 822–31. doi: 10.1038/ncr.2010.463.
75. Phuong N.T., Kim S.K., Im J.H., Yang J.W., Choi M.C., Lim S.C., Lee K.Y., Kim Y.M., Yoon J.H., Kang K.W. Induction of methionine adenosyltransferase 2A in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016 Mar 22; 7 (12): 13902–16. doi: 10.18632/oncotarget.5298.
76. Yu X., Li R., Shi W., Jiang T., Wang Y., Li C., Qu X. Silencing of MicroRNA-21 confers the sensitivity to tamoxifen and fulvestrant by enhancing autophagic cell death through inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway in breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2016 Feb; 77: 37–44. doi: 10.1016/j.biopha.2015.11.005.
77. Melo S.A., Sugimoto H., O'Connell J.T., Kato N., Villanueva A., Vidal A., Qiu L., Vitkin E., Perelman L.T., Melo C.A., Lucci A., Ivan C., Calin G.A., Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2014 Nov 10; 26 (5): 707–21. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.005.
78. Wang N., Song X., Liu L., Niu L., Wang X., Song X., Xie L. Circulating exosomes contain protein biomarkers of metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2018 Mar 23. doi: 10.1111/cas.13581.
79. Muluhngwi P., Klinge C.M. Identification of miRNAs as biomarkers for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Nov 15; 456: 76–86. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.004.
80. Li X., Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2017 May 15; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12943-017-0659-y.
81. Soekmadji C., Nelson C.C. The Emerging Role of Extracellular Vesicle-Mediated Drug Resistance in Cancers: Implications in Advanced Prostate Cancer. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 454837. doi: 10.1155/2015/454837.
82. Yang G., Shu X.O., Ruan Z.X., Cai Q.Y., Jin F., Gao Y.T., Zheng W. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (1): 52–58.
83. Miyake T., Nakayama T., Naoi Y., Yamamoto N., Otani Y., Kim S.J., Shimazu K., Shimomura A., Maruyama N., Tamaki Y., Noguchi S. GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2012 May; 103 (5): 913–20. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02231.x.
84. Deng X., Yang X., Cheng Y., Liu X., Li X., Zhao R., Qin C., Lu Q., Yin C. GSTP1 and GSTO1 single nucleotide polymorphisms and the response of bladder cancer patients to intravesical chemotherapy. *Sci Rep.* 2015 Sep 10; 5: 14000. doi: 10.1038/srep14000.
85. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Feb; 65 (3): 437–46. doi: 10.1007/s00280-009-1046-1.
86. Huang Z.H., Hua D., Du X. Polymorphisms in p53, GSTP1 and XRCC1 predict relapse and survival of gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Oct; 64 (5): 1001–7. doi: 10.1007/s00280-009-0956-2.
87. Zaanani A., Dalban C., Emile J.F., Blons H., Flejou J.F., Goumard C., Istanbul M., Calmel C., Alhazmi K., Validire P., Louvet C., de Gramont A., Laurent-Puig P., Taieb J., Praz F. ERCC1, XRCC1 and GSTP1 Single Nucleotide Polymorphisms and Survival of Patients with Colon Cancer Receiving Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Cancer.* 2014 May 2; 5 (6): 425–32. doi: 10.7150/jca.8594.
88. Li J.Z., Tian Z.Q., Jiang S.N., Feng T. Effect of variation of ABCB1 and GSTP1 on osteosarcoma survival after chemotherapy. *Genet Mol Res.* 2014 Apr 25; 13 (2): 3186–92. doi: 10.4238/2014.April.25.3.
89. Huang G., Mills L., Worth L.L. Expression of human glutathione S-transferase P1 mediates the chemosensitivity of osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (5): 1610–19. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0580.
90. Yang S.J., Wang D.D., Li J., Xu H.Z., Shen H.Y., Chen X., Zhou S.Y., Zhong S.L., Zhao J.H., Tang J.H. Predictive role of GSTP1-containing exosomes in chemotherapy-resistant breast cancer. *Gene.* 2017 Aug 5; 623: 5–14. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.031.
91. Tchekvina E.M., Scherbakov A.M., Zhuravskaya A.Y., Semina S.E., Komel'kov A.V., Krasil'nikov M.A. Exosomes and transfer of (epi)genetic information by tumor cells. *Advances in molecular oncology.* 2015; 2 (3): 8–20. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.8-20. [in Russian]

Received 31.03.18

Accepted 13.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Krasilnikov, Professor, Director of Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: krasilnikovm@main.crc.umos.ru. Author ID: 7005790120.

Alexander M. Scherbakov, PhD, Head of laboratory of Oncoproteomics, Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: alex.scherbakov@gmail.com. Author ID: 7003636718.

Svetlana E. Semina, PhD, Postdoctoral Fellow, Institute of Carcinogenesis, the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: s.e.semina@gmail.com. Author ID: 55919370200.

Для цитирования: Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Федянин М.Ю., Алиев В.А., Гордеев С.С., Дадыев И.А. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70.

For citation: Akhmedov B.B., Davydov M.M., Fedyanin M.Yu., Aliev V.A., Gordeev S.S., Dadyev I.A. Prognostic factors in the treatment of lung metastases from colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-60-70.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЛЕГКИХ

**Б.Б. Ахмедов¹, М.М. Давыдов¹, М.Ю. Федянин¹, В.А. Алиев¹,
С.С. Гордеев¹, И.А. Дадыев^{1,2}**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: abb_onc@mail.ru¹

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
г. Москва, Россия²
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. E-mail: islamik_07@mail.ru²

Аннотация

Основываясь на данных мировой медицинской литературы и результатах отечественных исследований, можно сделать вывод, что достоверно влияют на прогноз выживаемости больных колоректальным раком с метастатическим поражением легких радикальность выполненной операции, количество метастазов и величина DFI (интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов). Поражение внутригрудных лимфатических узлов в сочетании с легочными метастазами, повышение уровня РЭА >10 нг/мл считаются крайне неблагоприятными прогностическими факторами. В изученных нами статьях размер первичной опухоли, одностороннее или двустороннее распределение легочных метастазов не являлись прогностическими факторами выживаемости, однако некоторые авторы считают двустороннее поражение и распространение первичной опухоли Т3–4 прогностически неблагоприятными признаками. Ключевыми факторами для проведения хирургического лечения легочных метастазов являются функциональная переносимость операции, выполнение радикального объема вмешательства, отсутствие других проявлений заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в легкие.

Описание первого случая хирургического лечения легочных метастазов датируется 1882 г., когда Weinlechner провел резекцию двух вторичных образований в легком, найденных в процессе резекции саркомы грудной стенки [1]. Blalock в 1944 г. сообщил об успешном удалении легочных метастазов, обусловленных колоректальным раком (КРР) [2]. Несмотря на отдельные успехи, большинство хирургов не выполняли удаление метастазов из легкого, так как развитие метастазов в легких обычно рассматривалось как генерализация процесса, что служило поводом для отказа в специализированной помощи.

Но тем не менее хирургия метастазов продолжала развиваться, число сообщений о хирургическом лечении метастазов в легких увеличивалось. В 1991 г. был создан Международный реестр по метастазам в легких (IRLM). В 1997 г. были опубликованы отдаленные результаты лечения 5206 пациентов европейских и американских клиник с метастазами в легких различных опухолей [3].

На сегодняшний день в нашей стране и в мире количество операций по поводу метастазов КРР в легких неуклонно растет, расширяются показания к хирургическому вмешательству и изучаются факторы прогноза, непосредственно влияющие на продолжительность жизни. Однако до сих пор не существует единого мнения относительно критериев отбора больных, показаний к повторным резекциям солитарных и множественных метастазов и оптимального объема операции.

Методы диагностики и критерии отбора больных

Возможность хирургического лечения метастазов в легких определена двумя существенными факторами – степенью распространенности болезни и хирургической переносимостью. Только 1–8 % пациентов с метастазами КРР в легких могут перенести их радикальное хирургическое удаление. Оценка распространенности заболевания является одним из самых важных

моментов при планировании хирургического лечения легочных метастазов и включает в себя: состояние первичной опухоли (резектабельна или уже удалена), наличие внелегочных метастазов (с оценкой потенциальной резектабельности) и определение возможности выполнения радикальной операции.

Возможность выполнения радикальной операции является основным условием для резекции легочных метастазов. В связи с этим крайне важно знать количество и анатомическую локализацию очагов в легких. Чувствительность традиционной рентгеновской, компьютерной томографии (КТ) приближается к 90 %, но количество ошибок при использовании данных методов остается высоким – 11 % [4–7]. Применение спиральной компьютерной томографии (СКТ) имеет значительное преимущество по сравнению с традиционной рентгенографией и компьютерной томографией, увеличивая количество получаемой информации и уменьшая процент диагностических ошибок [5, 8–11]. Так, чувствительность СКТ составляет около 98 %, специфичность – около 82,5 % [12–18].

Оценка хирургической переносимости – сложный индивидуализированный процесс, включающий исследование функционального статуса пациента, выявление сопутствующих патологий и определение объема резекции легкого [19–21]. Хотя обычно объем резекции легкого незначителен, в некоторых случаях объем вмешательства может расширяться до лоб- или билобэктомии или пациенту могут потребоваться двухсторонние или повторные операции. Эти факторы должны быть учтены во время предоперационной оценки, чтобы предсказать дыхательный функциональный статус после операции. Смертность после удаления метастазов в легких в основном связана с сердечно-сосудистой недостаточностью или респираторными осложнениями, таким образом, необходимо проводить тщательную оценку этих систем до операции.

Прогностические факторы

N.R. Thomford et al. [22] заложили основу для хирургического лечения легочных метастазов, ими были описаны клинические факторы, наличие которых влияет на прогноз пациентов и определяет показания для хирургических вмешательств. Были сформированы так называемые Thomford's criteria: 1) general status capable of undergoing lung surgery, 2) controlled primary lesion, 3) no metastasis in organs other than the lungs, or if present, such metastasis could be controlled by surgery or other treatments, and 4) pulmonary metastasis that can be completely removed. Авторами выделено несколько прогностических факторов выживания с разной степенью доказательности. Однако такой подход определяет лишь общий принцип отбора больных на хирургическое удаление метастазов в легких и

ни в коей мере не учитывает органопринадлежность опухоли.

Данные Международного реестра по метастазам в легких (International Registry of Lung Metastases, 1997), основанные на многофакторном анализе отдаленных результатов лечения 5206 больных, подтвердили высокую прогностическую значимость трех основных факторов: радикальность выполненной операции, количество метастазов и величина DFI (интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов). Однако они выявили и влияние органопринадлежности метастазов в легких на выживаемость пациентов после радикальных вмешательств. Лучшие результаты были получены среди пациентов с герминогенными опухолями и опухолью Вильмса, худшие – при метастазах меланомы. И хотя данное исследование проводилось с учетом прогностических групп и факторов риска, итоговая прогностическая модель не учитывала органную принадлежность опухоли, в связи с чем необходимо изучение факторов риска прогрессирования/смерти после удаления метастазов в легких в отдельных онкологических нозологических единицах. В исследовании Kanemitsu et al. [23], включившем данные 313 пациентов с метастазами КРР, была создана номограмма для определения прогноза течения болезни, учитывающая дооперационный уровень РЭА, количество метастазов в легких, поражение лимфоузлов корня легкого и средостения, гистологическое строение первичной опухоли (муцинозный или низкодифференцированный рак) и наличие внелегочных проявлений болезни. Такие факторы, как (DFI), одно- или двухстороннее поражение, стадия первичной опухоли, метастазы в печени или рецидивирующие метастазы, также могут уменьшать выживаемость, но они не вошли в заключительную прогностическую модель.

Ретроспективное исследование, выполненное на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, с включением 112 пациентов, показало, что прогноз у больных КРР с синхронными метастазами в легких лучше в группе с изолированным поражением легких (2-летняя общая выживаемость – 63,0 и 37,5 % соответственно; $p=0,055$) и при удалении первичной опухоли (2-летняя общая выживаемость – 21,0 и 52,5 % соответственно; $p=0,004$). Полное циторедуктивное хирургическое лечение может обеспечить долгосрочную выживаемость у данной категории пациентов [24].

Поражение внутригрудных лимфатических узлов

Поражение внутригрудных лимфоузлов в сочетании с легочными метастазами считается крайне неблагоприятным прогностическим фактором [14, 25, 26]. Частота поражения внутригрудных лимфоузлов у пациентов с метастазами КРР в легких составляет от 12 до 19,2 % [26]. В ряде

исследований показано, что наличие поражённых лимфоузлов в корне лёгкого и средостении является плохим прогностическим признаком с 5-летней выживаемостью, равной 0–19 % [27–30]. Однако по данным G. Veronesi et al. (2007), среди 127 пациентов, большинство из которых (54 %) имели метастазы рака толстой кишки, 5-летняя общая выживаемость составила 48 %, а при интактных внутригрудных лимфоузлах – 60 %. При наличии поражённых бронхопульмональных и корневых лимфоузлов выживаемость снижалась до 17 %, при поражении медиастинальных лимфоузлов пятилетний рубеж не пережил ни один пациент [31]. Эти данные были подтверждены в недавно опубликованном метаанализе [26, 32].

Раково-эмбриональный антиген

Доказана прогностическая значимость уровня РЭА в сыворотке крови у больных с метастазами КРР. Повышение уровня РЭА >10 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [26]. В работе M. Inoue et al. у больных с РЭА, равным 5–10 нг/мл, 5-летняя общая выживаемость составила 18,9 %, у больных с нормальными уровнями РЭА – 59,3 % [28]. По данным M. Higashiyama, у пациентов с нормальным уровнем РЭА 5-летняя выживаемость составила 60 %, тогда как выживаемость в группе с высоким уровнем РЭА – 18 % [33].

Интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов (DFI)

Опираясь на репрезентативный клинический материал Международного регистра по легочным метастазам, Pastorino et al. (1997) показали, что при интервале времени без признаков болезни (DFI) менее 36 мес 5-летняя выживаемость составила 33 %, более 36 мес – 45 % ($p < 0,05$) [34, 35]. Эти результаты исследования были подтверждены O. Rena et al. [36]. В данной работе среди больных с DFI 0–11, 12–35 и >36 мес показатели 5-летней выживаемости составили 22,6, 38,6 и 55 % соответственно. DeMatteo et al. ввели понятие DFI-2 – интервал между первым и вторым появлением метастазов. Авторы подтвердили улучшение выживаемости у больных с метакронным выявлением печеночных и легочных метастазов в сравнении с пациентами, у которых такие метастазы были выявлены синхронно [37].

Таким образом, влияние параметра DFI на выживаемость изучалось практически во всех крупных исследованиях, и этот показатель был выделен как независимый прогностический фактор.

Количество и размер метастазов

По данным Международного регистра метастазов в легких, 5-летняя выживаемость больных при солитарном поражении составляет 43 %, при множественном поражении – 27 %. В недавнем

исследовании Onaitis et al. [38] сообщили о значительно худшей выживаемости и увеличении числа рецидивов при наличии трех или более метастазов, особенно когда DFI составлял меньше 1 года.

Имеется несколько исследований, где размер метастазов рассматривался как прогностический фактор. Только в двух из них [39, 40] сообщили о значительной корреляции между размером опухоли и 5-летней выживаемостью, которая составила 11 % у больных с метастазами более чем 3,75 см. Что касается одно- и двухстороннего поражения, то в 12 кооперированных исследованиях, включающих 886 пациентов, двустороннее поражение имело место в 263 случаях. Эти исследования не смогли доказать того, что одностороннее или двустороннее распределение легочных метастазов является прогностическим фактором выживаемости. Однако ряд авторов считают, что двустороннее поражение является неблагоприятным прогностическим фактором.

Стадия первичной опухоли

В исследованиях по хирургическому лечению легочных метастазов КРР стадия первичной опухоли редко рассматривается как фактор прогноза. Лишь немногие из исследователей сообщают о влиянии этого фактора на выживание. Melloni et al. [41] наблюдали лучший прогноз при T1–T2 стадии по сравнению с T3–T4, в этих группах 5-летняя выживаемость составила 63 и 34 % соответственно. Эти результаты аналогичны данным Inoue et al. [27], которые использовали стадирование по Dukes и сообщили, что 5-летние показатели выживаемости составили 68,7 % для стадии A первичной опухоли по сравнению с 32,8 % для стадий BD. Считается, что анатомическое расположение первичной опухоли также может повлиять на прогноз. Так, несколько исследований продемонстрировали тенденцию к снижению выживаемости при метастазах рака прямой кишки по сравнению с метастазами рака ободочной кишки [42, 43].

Синхронные/метакронные метастазы

Печень и легкие являются наиболее распространенными местами метастазирования КРР. Приблизительно у 5–10 % пациентов с КРР развиваются метастазы в этих органах [26], из которых 6,9–30,8 % являются синхронными с первичной опухолью. В ряде крупных исследований не было сообщений о прогностической значимости синхронности/метакронности метастазов [44–46], однако Kobayashi et al. [47] получили 5-летнюю выживаемость 22 % у пациентов с синхронными метастазами по сравнению с 50 % у пациентов с метакронным появлением метастазов. G. Miller et al. (2007) считают, что одномоментное выявление метастазов в печени и легком при DFI <1 года является неблагоприятным прогностическим фактором [48].

Рецидив метастазов в легких

Имеются противоречивые данные об эффективности повторной операции при рецидивах метастазов КРР в легких. Welter et al. [30] сообщают, что число метастазов, имеющих при первой операции, является наиболее важным определяющим фактором общей выживаемости. Японская группа ученых [49] сообщила о снижении выживаемости при проведении двух и более операций, тогда как Kim et al. [39] показали, что выживаемость за период 5 лет не отличается у пациентов, прошедших одну или несколько легочных резекций. Пока не накоплен достаточный опыт для определения прогностической роли метастатического рецидива в легких и необходимы дальнейшие исследования, чтобы выделить группу пациентов, которым показано хирургическое лечение.

Патогистологические прогностические факторы

Современные иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования выявляют новые прогностические факторы, которые также могут помочь в отборе пациентов, восприимчивых к таргетной терапии, в настоящее время эти исследования находятся на ранних стадиях.

Молекулярный профиль агрессивного колоректального рака с высокой метастатической активностью включает гиперэкспрессию белков генов *TP53*, *K-RAS*, *DCC* и *NM23* [50, 51], повышение активности протеолитических ферментов (металлопротеиназы 2 и 9 и катепсина В), молекул адгезии, а также высокий уровень проангиогенных факторов. Последнее приводит к пролиферации эндотелиальных клеток и формированию высокой микрососудистой плотности. В настоящее время нет точного прогностического иммуногистохимического маркера, но многие из них могут быть информативными (Е-кадгерин; транскрипционный фактор (CDX2); Cathepsin B; сосудистый фактор эндотелиального роста (VEGF); эпидермальный фактор роста (EGFR); p53 (расположенный на хромосоме 17p); K-Ras и т. д.)

Хирургическое лечение

Учитывая, что некоторые метастазы имеют четкую устойчивость ко всем видам консервативной терапии, хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и нередко единственным эффективным методом лечения. Основной целью хирургического лечения является выполнение радикального вмешательства. Радикальность операции является общепризнанным прогностическим фактором, и это единственное, чем мы можем действительно влиять на выживаемость этих пациентов. При радикальном хирургическом лечении больных с метастазами 5-летняя выживаемость составляет от 30 до 63 % [2, 52–56], 10-летняя – 18 %. С другой стороны,

медиана выживаемости после нерадикального хирургического вмешательства составляет всего от 9 до 15 мес [57–59].

Критерии отбора пациентов для резекции легочных метастазов

По мнению ряда авторов и нашему опыту, для отбора больных раком толстой кишки с метастазами в легкие на хирургическое лечение следует руководствоваться следующими критериями [29, 60]:

1. Отсутствие признаков рецидива первичной опухоли или ее резектабельный характер при синхронных метастазах.
2. Отсутствие экстраторакальных метастазов либо при их наличии они являются операбельными.
3. Возможность достижения радикальности (R0) при хирургическом лечении легочных метастазов.

4. Объем хирургического вмешательства должен быть функционально переносим пациентом.

Хирургическое лечение одиночного метастаза, особенно если это образование периферическое, не является технически сложным, функционально переносимо и считается благоприятным прогностическим фактором. Показания к хирургическому удалению двусторонних, множественных метастазов и повторным операциям по поводу рецидива являются дискуссионными. При неоперабельных случаях или если нельзя достичь радикальности (R0), возможны альтернативные методы лечения для локального воздействия на метастазы, такие как стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная абляция или криотерапия.

Хирургический доступ

Хирургический доступ должен отвечать нескольким основным требованиям:

- 1) обеспечивать полноценную ревизию;
- 2) предоставлять возможность выполнения радикальной операции;
- 3) быть наименее травматичным.

Информация, получаемая с помощью КТ и СКТ, становится все более подробной и точной, но недавние исследования подчеркивают, что эти методы по-прежнему демонстрируют недостаточную чувствительность к очагам менее 10 мм [6]. В связи с этим ручная пальпация легкого остается последним этапом диагностики легочных метастазов.

Несколько факторов определяют выбор хирургического доступа – число, размер и анатомическое расположение метастазов в легком, наличие метастатических лимфатических узлов, а также функциональный статус пациента и личный опыт хирургической бригады. Независимо от предпочтения у каждого подхода есть свои преимущества и недостатки. Мы решили проанализировать доступы, учитывая возможность визуализации мета-

Таблица 1

Возможные хирургические доступы при операциях по поводу метастазов в легкие

Хирургический доступ	Визуализация метастазов	Возможность пальпация легкого	Боль	Осложнения	
				СДО	ХО
Боковая торакотомия	Отличная	Отличная	Тяжелая	++	+
Стернотомия	Оптимальная (кроме задних отделов)	Отличная	Умеренная	+	+
Торакоскопия	Средне-оптимальная (если очаг периферический)	Нет	Легкая		+
VATS	Оптимальная	Средняя	Умеренная, легкая	+	+

Примечание: СДО – сердечно-дыхательные осложнения, ХО – хирургические осложнения.

стазов, пальпации легкого, тяжесть операционной травмы и осложнения (табл. 1).

Классическая боковая торакотомия является более предпочтительным доступом при односторонних поражениях. Она позволяет полноценно провести ревизию, оценить паренхиматозное поражение и состояние лимфоузлов корня легкого и средостения. При двухстороннем поражении выбор должен быть сделан между последовательными или одномоментными торакотомными доступами, иногда используется стернотомия.

Стернотомия, пик популярности которой был в 1980-х, позволяет одновременную произвести ревизию обоих легких и потому показана для двусторонних поражений. Послеоперационный период после стернотомии менее сложный, чем после двухсторонней торакотомии, операция менее болезненная и функционально менее агрессивная. Однако недостаток стернотомного доступа заключается в затруднённых ревизии и оперировании в задних отделах легких, особенно в нижней доле левого легкого.

Торакоскопия – также обоснованный хирургический доступ, и его результаты с точки зрения выживания подобны открытой хирургии [26, 48, 61, 62]. Она обеспечивает все априорные преимущества мини-инвазивной хирургии: меньше боли [63], меньше страдает функция легкого [62], меньшая тяжесть хирургической травмы со снижением частоты послеоперационных осложнений, меньший срок пребывания в стационаре и лучшие эстетические результаты. При торакоскопии легочные спайки развиваются реже, что имеет значение при повторных хирургических вмешательствах по поводу рецидива или с диагностической целью.

Для периферических поражений, меньших, чем 1 см, но больше 5 мм, расположенных на висцеральной плевре, рекомендовано использование КТ с управляющими маячками; частота осложнений этой процедуры очень низкая. Интраоперационный ультразвук может также помочь выявить не выявленные до операции узелки в легком. Однако ясно, что ручная пальпация ткани легкого обеспечивает большую эффективность. В этом отношении VATS с дополнительной мини-торакотомией дает преимущество, так как объединяет VATS и открытую хирургию, этот метод предпочтителен для большинства периферических метастазов. Однако есть сторонники подхода VATS для лечения фактически всех легочных метастазов [64], так как всегда есть возможность в случае сомнения перейти к открытой операции.

Американские хирурги Cerfolio et al. [65] предложили выбор доступа в зависимости от количества, размеров и локализаций метастазов (табл. 2).

Выбор операционного доступа и особенно применение мини-инвазивных подходов будут периодически предметом споров, пока не наберется больше опыта. Например, Roth [66], а позже и Nakajima [64] опубликовали свои результаты, которые показали, что операционный доступ не влияет на общую выживаемость.

Объем резекции

Целью хирургического лечения является достижение радикальности (R0) при сохранении адекватного объема легочной паренхимы. Таким образом, объем резекции зависит от размера и локализации метастазов. С учетом этого все операции

Таблица 2

Модели распространения легочных метастазов и предлагаемый операционный подход

Характеристика метастазов	Операционный доступ	
	VATS	Торакотомия
Число	1–3	>3
Размер	<1,5 см	>4 см
Локализация	Периферические очаги	Центральные очаги
Пораженная доля	Верхняя, средняя	Нижняя

Примечание: VATS – торакоскопия с параллельной визуализацией.



Рис. 1. Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на легочные метастазы

по поводу метастазов в легкие можно разделить на 3 категории: атипичные резекции легких, анатомические резекции и комбинированные операции. Около 70 % больных выполняются атипичные резекции легких [57, 67]. В случае больших или центрально расположенных метастазов или множественных метастазов в одной доле, а также когда есть сомнение относительно происхождения поражения (вторая первичная опухоль или метастаз), требуется выполнение анатомической резекции (сегментэктомия, лобэктомия, пневмонэктомия). Анатомические резекции могут также использоваться у пациентов с поражением лимфатических узлов (N1). Пульмонэктомии нужно рассматривать как крайнюю меру, с учетом переносимости этого вмешательства. Аналогично и расширенно-комбинированные операции применяются тогда, когда возможности других методов лечения исчерпаны и хирургический метод остается единственной возможностью продления жизни.

Повторные операции

По данным Международного реестра по метастазам в легких после удаления метастазов у 53 % больных констатируют рецидив метастазов в легких. При изолированном поражении легочной паренхимы возможно выполнение повторных

вмешательств. Однако такие операции остаются прерогативой специализированных стационаров, в которых ведутся научные исследования по этой проблеме. Повторные резекции, как правило, выполняются в сложных условиях выраженного спаечного процесса, нарушения топографо-анатомических взаимоотношений элементов корня легкого и структур средостения. Данные клинических наблюдений показывают, что при рецидивных метастазах лечебная тактика также зависит от их чувствительности к лекарственному лечению. При появлении новых рецидивных метастазов повторные операции являются методом выбора и должны быть неотъемлемым компонентом комплексного лечения [68].

Заключение

Хирургическое лечение легочных метастазов КРР дает реальное преимущество в выживаемости только для тщательно отобранных групп пациентов. Мы предлагаем свой подход к лечению больных с легочными метастазами КРР (рис 1). Продление и улучшение качества жизни у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weinlechner J. Tumoren an der brustwand und deren beahndlung resection der rippeneroeffnung der brusthohle und partielle entfernung der lunge. Wien Med Wochenschr 1882; 32: 589–591.
2. Berney C.R., Yang J.L., Fisher R.J., Russell P.J., Crowe P.J. Overexpression of nm23 protein assessed by color video image analysis in metastatic colorectal cancer: correlation with reduced patient survival. World J Surg. 1998 May; 22 (5): 484–90.
3. Shiono S., Ishii G., Nagai K., Murata Y., Tsuta K., Nitadori J., Kodama T., Ochiai A. Immunohistochemical prognostic factors in resected colorectal lung metastases using tissue microarray analysis. Eur J Surg Oncol. 2006 Apr; 32 (3): 308–9.
4. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб., 2003. 371.
5. Choi Y.J., Park S.H., Lee S.S., Choi E.K., Yu C.S., Kim H.C., Kim J.C. CT Colonography for Follow-Up After Surgery for Colorectal Cancer. Am J Roentgenol. 2007; 189: 283–289. doi: 10.2214/AJR.07.2305.
6. Parsons A.M., Detterbeck F.C., Parker L.A. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? 2004. Ann Thorac Surg. 2004 Dec; 78 (6): 1910–6; discussion 1916–8.
7. Volterrani L., Vegni V., Pieraccini M., Rotili G., Gotti G., Disanto A., Tucci E. Small solitary pulmonary nodule & HRCT: a preliminary report. Eur Radiol. 1995; 5 (4): 443–447.
8. Blalock A. Recent advances in surgery. N Engl J Med 1944; 231: 261–267.
9. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. Radiol Clin North Am. 2001 Nov; 39 (6): 1115–35.
10. Kreel L. Computed tomography of the thorax. Radiol Clin North Am. 1978; 16 (3): 575–584.
11. Kim H.J., Park S.H., Pickhardt P.J., Yoon S.N., Lee S.S., Yee J., Kim D.H., Kim A.Y., Kim J.C., Yu C.S., Ha H.K. CT colonography for combined colonic and extracolonic surveillance after curative resection of colorectal cancer. Radiology. 2010 Dec; 257 (3): 697–704. doi: 10.1148/radiol.10100385.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459.
13. Портной Л.М., Тюрин И.Е., Юрьев А.С. Лучевая диагностика в Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития. М., 2002. 25.
14. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?). Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
15. Brink J.A. Technical aspects of helical (spiral) CT. Radiol Clin North Am. 1995 Sep; 33 (5): 825–41.
16. Divisi D., Di Tommaso S., Di Leonardo G., Brianzoni E., De Vico A., Crisci R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Oct; 58 (7): 422–6. doi: 10.1055/s-0030-1249945.
17. Buscombe J., Hill J., Parbhoo S. Scintimammography, a guide to good practice. Gibbs Associates Limited. 1998.
18. Kang M.C., Kang C.H., Lee H.J., Goo J.M., Kim Y.T., Kim J.H. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Mar; 33 (3): 473–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.011.
19. Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Аллахвердиев А.К., Полоцкий Б.Е. Определение показаний и объема хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в легкие. Онкологическая колопроктология. 2016; 6 (3): 34–42. doi:10.17650/2220-3478-2016-6-3-34-42
20. Duque J.L., Ramos G., Castrodeza J., Cerezal J., Castanedo M., Yuste G., Heras F. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Ann Thorac Surg. 1997; 63 (4): 944.
21. Kozower B.D., Sheng S., O'Brien S.M., Liptay M.J., Lau C.L., Jones D.R., Shahian D.M., Wright C.D. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. Ann Thorac Surg. 2010 Sep; 90 (3): 875–81; discussion 881–3. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.03.115.
22. Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965 Mar; 49: 357–63.
23. Kanemitsu Y., Hirai T., Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg. 2004 Jan; 91 (1): 112–20.
24. Расулов А.О., Давыдов М.М., Алиев В.А., Гордеев С.С., Аллахвердиев А.К., Ахмедов Б.Б., Налбандян А.В. Колоректальный рак с синхронными метастазами в легких: клинические характеристики, лечение, прогноз. Онкологическая колопроктология. 2016; 5 (1): 8–13.
25. Вашихмадзе Л.А., Трахтенберг А.Х., Хомяков В.М., Сидоров С.В., Пикин О.В. Результаты циторедуктивных операций при колоректальном раке с отдаленными метастазами. Российский онкологический журнал. 2007; 5: 4–8.
26. Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg 2007; 84 (1): 324–338.
27. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukuhara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H.; Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg. 2004 Jul; 78 (1): 238–44.
28. Okumura S., Tsuboi M., Nakayama H., Asamura H., Tsuchiya R., Naruke T. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Oct; 112 (4): 867–74.
29. Pfannschmidt J., Muley T., Hoffmann H., Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126 (3): 732–739.
30. Welter S., Jacobs J., Krbeek T., Krebs B., Stamatis G. Longterm survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Ann Thorac Surg. 2007; 84 (1): 203–210.
31. Veronesi G., Petrella F., Leo F., Solli P., Maissonneuve P., Galetta D., Gasparri R., Pelosi G., De Pas T., Spaggiari L. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Apr; 133 (4): 967–72.
32. Pfannschmidt J., Klode J., Muley T., Dienemann H., Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. Ann Thorac Surg. 2006; 81 (2): 448–454.
33. Higashiyama M., Kodama K., Higaki N., Takami K., Murata K., Kameyama M., Yokouchi H. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer. Jap J Thor Cardiovasc Surg. 2003; 51 (7): 289–296.
34. Horner M., Ries L., Krapcho M. SEER Cancer Stat Fact Sheets. SEER Cancer Statistics Review, 1976–2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Division of Cancer Prevention and Control. 2009.
35. Pastorino U., Buyse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H., Putnam J.B.Jr.; International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Jan; 113 (1): 37–49.
36. Pfannschmidt J., Bade S., Hoheisel J., Muley T., Dienemann H., Herpel E. Identification of immunohistochemical prognostic markers for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Oct; 57 (7): 403–8. doi: 10.1055/s-0029-1185820.
37. DeMatteo R.M., Minnard E.A., Kemeny N. Surgical resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. Proceedings of ASCO. 1999; abstract 958.
38. Onaitis M.W., Petersen R.P., Haney J.C., Saltz L., Park B., Flores R., Rizk N., Bains M.S., Dycoco J., D'Amico T.A., Harpole D.H., Kemeny N., Rusch V.W., Downey R. Ann Thorac Surg. 2009 Jun; 87 (6): 1684–8. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.03.034.
39. Iizasa T., Suzuki M., Yoshida S., Motohashi S., Yasufuku K., Iyoda A., Shibuya K., Hiroshima K., Nakatani Y., Fujisawa T. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. Ann Thorac Surg. 2006 Jul; 82 (1): 254–60.
40. Vogelsang H., Hierholzer C., Berger U., Siewert J.R., Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg. 2004 Aug; 91 (8): 1066–71.
41. Melloni G., Carretta A., Ciriaco P., Arrigoni G., Fieschi S., Rizzo N., Bonacina E., Augello G., Belloni P.A., Zannini P. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. Ann Thorac Surg. 2005 Feb; 79 (2): 426–32.
42. Mitry E., Guiu B., Coscinea S., Jooste V., Faivre J., Bouvier A.M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. Gut. 2010 Oct; 59 (10): 1383–8. doi: 10.1136/gut.2010.211557.
43. Neeff H., Hörth W., Makowiec F., Fischer E., Imdahl A., Hopt U.T., Passlick B. J Gastrointest Surg. 2009 Oct; 13 (10): 1813–20. doi: 10.1007/s11605-009-0960-1.
44. Barbareschi M., Murer B., Colby T.V., Chilosi M., Macri E., Loda M., Doglioni C. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. Am J Surg Pathol. 2003 Feb; 27 (2): 141–9.
45. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M., Allen M.S., Deschamps C., Trastek V.F., Pairolero P.C. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thor Surg. 2001; 71 (3): 975–980.
46. Shah S.A., Haddad R., Al-Sukhni W., Kim R.D., Greig P.D., Grant D.R., Taylor B.R., Langer B., Gallinger S., Wei A.C. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2006 Mar; 202 (3): 468–75.

47. Kobayashi K., Kawamura M., Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Dec; 118 (6): 1090–6.
48. Miller G., Biernacki P., Kemeny N.E., Gonen M., Downey R., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Fong Y., Blumgart L.H., DeMatteo R.P. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2007 Aug; 205 (2): 231–8.
49. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H., Tanaka Y., Miyagi J., Kuni-naka S., Asoh H., Ichinose Y. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 1997 Aug; 185 (2): 120–2.
50. Deschoolmeester V., Baay M., Specenier P., Lardon F., Jan B., Vermorken J. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist.* 2010; 15 (7): 699–731. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0025.
51. Padilla-Valverde D. Departamento de especialidades Médico-quirúrgicas [Doctoral Tesis]. Universidad de Córdoba, 2001.
52. Demmy T.L., Dunn K.B. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: indications and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul; 16 (3): 579–605.
53. Rena O., Casadio C., Viano F., Cristofori R., Ruffini E., Filosso P.L., Maggi G. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 May; 21 (5): 906–12.
54. Renehan A.G., Egger M., Saunders M.P., O'Dwyer S.T. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002 Apr 6; 324 (7341): 813.
55. Rex D.K., Kahi C.J., Levin B., Smith R.A., Bond J.H., Brooks D., Burt R.W., Byers T., Fletcher R.H., Hyman N., Johnson D., Kirk L., Lieberman D.A., Levin T.R., O'Brien M.J., Simmang C., Thorson A.G., Winawer S.J. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2006 May-Jun; 56 (3): 160–7; quiz 185–6.
56. Tamura M., Oda M., Tsunetsuka Y., Matsumoto I., Kawakami K., Wanatabe G. Vascular endothelial growth factor expression in metastatic pulmonary tumor from colorectal carcinoma: utility as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Oct; 128 (4): 517–22.
57. Loehe F., Kobinger S., Hatz R.A., Helmlinger T., Loehrs U., Fuerst H. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jul; 72 (1): 225–9.
58. Milleron B., Capron F., Calais G., Mangiapan G., Rosencher L., Wdowick A. *Pneumologie. Encycl. Méd. Chir.* 1996; 6-002-G-70.
59. Mongil Poce R., Pagés Navarrete C., Ruiz Navarrete J.A., Roca Fernández J., Arrabal Sánchez R., Benítez Doménech A., Fernández de Rota Avelilla A., Fernández Bermúdez J.L. Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer. *Arch Bronconeumol.* 2009 May; 45 (5): 235–9. doi: 10.1016/j.arbres.2008.11.008.
60. Greelish J.P., Friedberg J.S. Secondary pulmonary malignancy. *Surg Clin North Am* 2000; 80 (2): 633–657.
61. Ахмедов Б.Б., Аллавердиев А.К., Давыдов М.М., Полоцкий Б.Е. Опыт хирургического лечения легочных метастазов колоректального рака. Российский биотерапевтический журнал. 2006; 15 (1): 7–8.
62. Ninomiya N., Nakayama J., Tanaka M., Takenchi E., Murakawa T., Fukami T. Effects of lung metastasectomy on respiratory function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jan; 49 (1): 17–20.
63. Landreneau R.J., Mack M.J., Keenan R.J., Hazelrigg S.R., Dowling R.D., Ferson P.F. Strategic planning for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 1993 Sep; 56 (3): 615–9.
64. Nakajima J., Murakawa T., Fukami T., Takamoto S. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 212–6; discussion 216–7.
65. Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 May; 35 (5): 786–91; discussion 791. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.012.
66. Roth J.A., Pass H.I., Wesley M.N., White D., Putnam J.B., Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg.* 1986 Aug; 42 (2): 134–8.
67. Rama N., Monteiro A., Bernardo J.E., Eugenio L., Natunes M. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Mar; 35 (3): 444–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.047.
68. Kim A.W., Faber L.P., Warren W.H., Saclarides T.J., Carhill A.A., Basu S., Choh M.S., Liptay M.J. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery.* 2008 Oct; 144 (4): 712–7; discussion 717–8. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.007.

Поступила 10.03.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмедов Бахром Бахтиерович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: abb_onc@mail.ru. SPIN-код: 9984-5890. AuthorID: 899688.

Давыдов Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий торакальным отделением торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID: 555607.

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fedianinmu@mail.ru. SPIN-код: 4381-5628.

Алиев Вячеслав Афандиевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: afandi@inbox.ru. AuthorID: 520863.

Гордеев Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6577-5540. AuthorID: 841348.

Дадыев Ислам Артурович, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения России (г. Москва, Россия). E-mail: islamik_07@mail.ru.

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

PROGNOSTIC FACTORS IN THE TREATMENT OF LUNG METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

**B.B. Akhmedov¹, M.M. Davydov¹, M.Yu. Fedyanin¹, V.A. Aliev¹,
S.S. Gordeev¹, I.A. Dadyev^{1,2}**

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

23, Kashirskoe Shosse, Moscow-115478, Russia. E-mail: abb_onc@mail.ru¹

A.E. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia²

20, Delegatskaya Street, Moscow-127473, Russia. E-mail: islamik_07@mail.ru²

Abstract

Based on the results of worldwide clinical studies, survival of colorectal cancer patients with lung metastases is significantly influenced by curative resection, number of metastases and disease free interval. Intrathoracic lymph node metastases in combination with pulmonary metastases as well as the CEA level of greater than 10ng/ml are found to be the most unfavorable prognostic factors. Most studies have found no significant relationship between survival and the size of the primary tumor and unilateral/bilateral distribution of pulmonary metastases. However, some authors consider that bilateral metastasis and T3-4 tumors are unfavorable prognostic factors. The key factors for surgical treatment of pulmonary metastases are the feasibility of performing curative resection and the absence of other manifestations of the disease.

Key words: colorectal cancer, lung metastases.

REFERENCES

1. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren behandlung resection der rippenöffnung der brusthöhle und partielle entfernung der lunge. *Wien Med Wochenschr* 1882; 32: 589–591.
2. Berney C.R., Yang J.L., Fisher R.J., Russell P.J., Crowe P.J. Overexpression of nm23 protein assessed by color video image analysis in metastatic colorectal cancer: correlation with reduced patient survival. *World J Surg.* 1998 May; 22 (5): 484–90.
3. Shiono S., Ishii G., Nagai K., Murata Y., Tsuta K., Nitadori J., Kodama T., Ochiai A. Immunohistochemical prognostic factors in resected colorectal lung metastases using tissue microarray analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr; 32 (3): 308–9.
4. Tyurin I.E. Computer tomography of the thoracic cavity organs. St. Petersburg, 2003. 371. [in Russian]
5. Choi Y.J., Park S.H., Lee S.S., Choi E.K., Yu C.S., Kim H.C., Kim J.C. CT Colonography for Follow-Up After Surgery for Colorectal Cancer. *American Journal of Roentgenology.* 2007; 189: 283289. doi: 10.2214/AJR.07.2305.
6. Parsons A.M., Detterbeck F.C., Parker L.A. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? 2004. *Ann Thorac Surg.* 2004 Dec; 78(6): 19106; discussion 19168.
7. Volterrani L., Vegni V., Pieraccini M., Rotili G., Gotti G., Disanto A., Tucci E. Small solitary pulmonary nodule & HRCT: a preliminary report. *Eur Radiol.* 1995; 5 (4): 443–447.
8. Blalock A. Recent advances in surgery. *N Engl J Med* 1944; 231: 261–267.
9. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol Clin North Am.* 2001 Nov; 39 (6): 1115–35.
10. Kreel L. Computed tomography of the thorax. *Radiol Clin North Am.* 1978; 16 (3): 575–584.
11. Kim H.J., Park S.H., Pickhardt P.J., Yoon S.N., Lee S.S., Yee J., Kim D.H., Kim A.Y., Kim J.C., Yu C.S., Ha H.K. CT colonography for combined colonic and extracolonic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Radiology.* 2010 Dec; 257 (3): 697–704. doi: 10.1148/radiol.10100385.
12. Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow, 1999. 459. [in Russian]
13. Portnoy L.M., Tyurnn I.E., Yuriev A.S. Radiodiagnosis in the Russian Federation: current status and development prospects. Moscow, 2002. 25. [in Russian]
14. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cyto-reductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cyto-reduction?)). *Practical Oncology.* 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]
15. Brink J.A. Technical aspects of helical (spiral) CT. *Radiol Clin North Am.* 1995 Sep; 33 (5): 825–41.
16. Divisi D., Di Tommaso S., Di Leonardo G., Brianzoni E., De Vico A., Crisci R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computerized tomography versus computerized tomography alone for the management of solitary lung nodules with diameters inferior to 1.5 cm. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Oct; 58 (7): 422–6. doi: 10.1055/s-0030-1249945.
17. Buscombe J., Hill J., Parbhoo S. Scintimammography, a guide to good practice. Gibbs Associates Limited. 1998.
18. Kang M.C., Kang C.H., Lee H.J., Goo J.M., Kim Y.T., Kim J.H. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Mar; 33 (3): 473–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.011.
19. Ahmedov B.B., Davydov M.M., Allakhverdiev A.K., Polotskiy B.E. Definition and scope of the surgical treatment in patients with pulmonary metastases from colorectal cancer. *Colorectal Oncology.* 2016; 6 (3): 34–42. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-34-42. [in Russian]
20. Duque J.L., Ramos G., Castrodeza J., Cereza J., Castaneda M., Yuste G., Heras F. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63 (4): 944.
21. Kozower B.D., Sheng S., O'Brien S.M., Liptay M.J., Lau C.L., Jones D.R., Shahian D.M., Wright C.D. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep; 90 (3): 875–81; discussion 881–3. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.03.115.
22. Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965 Mar; 49: 357–63.
23. Kanemitsu Y., Hirai T., Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004 Jan; 91 (1): 112–20.
24. Rasulov A.O., Davydov M.M., Aliev V.A., Gordeev S.S., Allakhverdiev A.K., Akhmedov B.B., Nalbandyan A.V. Colorectal cancer with synchronous lung metastases: clinical characteristics, treatment, prognosis. *Colorectal Oncology.* 2016; 6 (1): 8–13. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-8-13. [in Russian]
25. Vashakmadze L.A., Trakhtenberg A.Kh., Khomyakov V.M., Sidorov S.V., Pikin O.V. Results of cytoreductive operations for colorectal cancer with distant metastases. *Russian Oncological Journal.* 2007; 5: 4–8. [in Russian]
26. Pfannschmidt J., Dienemann H., Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (1): 324–338.
27. Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., Nakagawa K., Fukuhara K., Maeda H., Takeda S., Minami M., Ohno Y., Matsuda H.; Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul; 78 (1): 238–44.
28. Okamura S., Tsuboi M., Nakayama H., Asamura H., Tsuchiya R., Naruke T. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experi-

- ences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Oct; 112 (4): 867–74.
29. Pfannschmidt J., Muley T., Hoffmann H., Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126 (3): 732–739.
30. Welter S., Jacobs J., Krbek T., Krebs B., Stamatis G. Longterm survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84 (1): 203–210.
31. Veronesi G., Petrella F., Leo F., Solli P., Maissoneuve P., Galetta D., Gasparri R., Pelosi G., De Pas T., Spaggiari L. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Apr; 133 (4): 967–72.
32. Pfannschmidt J., Klode J., Muley T., Dienemann H., Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (2): 448–454.
33. Higashiyama M., Kodama K., Higaki N., Takami K., Murata K., Kameyama M., Yokouchi H. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Jap J Thor Cardiovasc Surg.* 2003; 51 (7): 289–296.
34. Horner M., Ries L., Krapcho M. SEER Cancer Stat Fact Sheets. SEER Cancer Statistics Review, 1976–2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Division of Cancer Prevention and Control. 2009.
35. Pastorino U., Buysse M., Friedel G., Ginsberg R.J., Girard P., Goldstraw P., Johnston M., McCormack P., Pass H., Putnam J.B.Jr.; *International Registry of Lung Metastases*. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan; 113 (1): 37–49.
36. Pfannschmidt J., Bade S., Hoheisel J., Muley T., Dienemann H., Herpel E. Identification of immunohistochemical prognostic markers for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Oct; 57 (7): 403–8. doi: 10.1055/s-0029-1185820.
37. DeMatteo R.M., Minnard E.A., Kemeny N. Surgical resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Proceedings of ASCO.* 1999; abstract 958.
38. Onaitis M.W., Petersen R.P., Haney J.C., Saltz L., Park B., Flores R., Rizk N., Bains M.S., Dycoco J., D'Amico T.A., Harpole D.H., Kemeny N., Rusch V.W., Downey R. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun; 87 (6): 1684–8. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.03.034.
39. Iizasa T., Suzuki M., Yoshida S., Motohashi S., Yasufuku K., Iyoda A., Shibuya K., Hiroshima K., Nakatani Y., Fujisawa T. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul; 82 (1): 254–60.
40. Vogelsang H., Hierholzer C., Berger U., Siewert J.R., Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004 Aug; 91 (8): 1066–71.
41. Melloni G., Carretta A., Ciriaco P., Arrigoni G., Fieschi S., Rizzo N., Bonacina E., Augello G., Belloni P.A., Zannini P. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb; 79 (2): 426–32.
42. Mitry E., Guiu B., Coscinea S., Jooste V., Faivre J., Bouvier A.M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut.* 2010 Oct; 59 (10): 1383–8. doi: 10.1136/gut.2010.211557.
43. Neef H., Hörth W., Makowiec F., Fischer E., Imdahl A., Hopt U.T., Passlick B. *J Gastrointest Surg.* 2009 Oct; 13 (10): 1813–20. doi: 10.1007/s11605-009-0960-1.
44. Barbareschi M., Murer B., Colby T.V., Chilosi M., Macri E., Loda M., Dogliani C. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. *Am J Surg Pathol.* 2003 Feb; 27 (2): 141–9.
45. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M., Allen M.S., Deschamps C., Trastek V.F., Pairolero P.C. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thor Surg.* 2001; 71 (3): 975–980.
46. Shah S.A., Haddad R., Al-Sukhni W., Kim R.D., Greig P.D., Grant D.R., Taylor B.R., Langer B., Gallinger S., Wei A.C. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006 Mar; 202 (3): 468–75.
47. Kobayashi K., Kawamura M., Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Dec; 118 (6): 1090–6.
48. Miller G., Biernacki P., Kemeny N.E., Gonen M., Downey R., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Fong Y., Blumgart L.H., DeMatteo R.P. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2007 Aug; 205 (2): 231–8.
49. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H., Tanaka Y., Miyagi J., Kunioka S., Asoh H., Ichinose Y. Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 1997 Aug; 185 (2): 120–2.
50. Deschoolmeeter V., Baay M., Specenier P., Lardon F., Jan B., Vermorken J. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist.* 2010; 15 (7): 699–731. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0025.
51. Padilla-Valverde D. Departamento de especialidades Médico-quirúrgicas [Doctoral Thesis]. Universidad de Córdoba, 2001.
52. Demmy T.L., Dunn K.B. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: indications and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul; 16 (3): 579–605.
53. Rena O., Casadio C., Viano F., Cristofori R., Ruffini E., Filosso P.L., Maggi G. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 May; 21 (5): 906–12.
54. Renehan A.G., Egger M., Saunders M.P., O'Dwyer S.T. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2002 Apr 6; 324 (7341): 813.
55. Rex D.K., Kahi C.J., Levin B., Smith R.A., Bond J.H., Brooks D., Burt R.W., Byers T., Fletcher R.H., Hyman N., Johnson D., Kirk L., Lieberman D.A., Levin T.R., O'Brien M.J., Simman G., Thorson A.G., Winawer S.J. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2006 May-Jun; 56 (3): 160–7; quiz 185–6.
56. Tamura M., Oda M., Tsunetsuka Y., Matsumoto I., Kawakami K., Wanatabe G. Vascular endothelial growth factor expression in metastatic pulmonary tumor from colorectal carcinoma: utility as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Oct; 128 (4): 517–22.
57. Loehe F., Kobinger S., Hatz R.A., Helmberger T., Loehrs U., Fuerst H. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jul; 72 (1): 225–9.
58. Milleron B., Capron F., Calais G., Mangiapan G., Rosencher L., Wdowick A. *Pneumologie. Encycl. Méd. Chir.* 1996; 6-002-G-70.
59. Mongil Poce R., Pagés Navarrete C., Ruiz Navarrete J.A., Roca Fernández J., Arrabal Sánchez R., Benítez Doménech A., Fernández de Rota Avelilla A., Fernández Bermúdez J.L. Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer. *Arch Bronconeumol.* 2009 May; 45 (5): 235–9. doi: 10.1016/j.arbres.2008.11.008.
60. Greelish J.P., Friedberg J.S. Secondary pulmonary malignancy. *Surg Clin North Am* 2000; 80 (2): 633–657.
61. Akhmedov B.B., Allahverdiev A.K., Davydov M.M., Polotsky B.E. Experience in the surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2006; 15 (1): 7–8. [in Russian]
62. Ninomiya N., Nakayama J., Tanaka M., Takenchi E., Murakawa T., Fukami T. Effects of lung metastasectomy on respiratory function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jan; 49 (1): 17–20.
63. Landreneau R.J., Mack M.J., Keenan R.J., Hazelrigg S.R., Dowling R.D., Ferson P.F. Strategic planning for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 1993 Sep; 56 (3): 615–9.
64. Nakajima J., Murakawa T., Fukami T., Takamoto S. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Apr; 7 (2): 212–6; discussion 216–7.
65. Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 May; 35 (5): 786–91; discussion 791. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.012.
66. Roth J.A., Pass H.I., Wesley M.N., White D., Putnam J.B., Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg.* 1986 Aug; 42 (2): 134–8.
67. Rama N., Monteiro A., Bernardo J.E., Eugenio L., Natunes M. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Mar; 35 (3): 444–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.047.
68. Kim A.W., Faber L.P., Warren W.H., Saclarides T.J., Carhill A.A., Basu S., Choh M.S., Liptay M.J. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery.* 2008 Oct; 144 (4): 712–7; discussion 717–8. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.007.

Received 10.03.18

Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Bakhrom B. Akhmedov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Thoracic and Abdominal Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: abb_onc@mail.ru.

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Thoracic and Abdominal Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: fedianinmu@mail.ru.

Vyacheslav A. Aliev, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Coloproctology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: afandi@inbox.ru.

Sergey S. Gordeev, MD, PhD, Department of Coloproctology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Islam A. Dadyev, Postgraduate, A.E. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: islamik_07@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И. Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 71–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.

For citation: Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I. Radiopharmaceuticals based on the glucose derivatives for tumor diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 71–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗЫ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р.В. Зельчан¹, А.А. Медведева¹, И.Г. Синилкин¹, О.Д. Брагина¹,
В.И. Чернов^{1,2}

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

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

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

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

Аннотация

Цель исследования – анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных об эффективности применения диагностических радиофармацевтических препаратов на основе меченных радиоактивными изотопами производных глюкозы в визуализации злокачественных новообразований различных локализаций. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health и РИНЦ, включались публикации с 2000 по 2016 г. Из 900 источников в обзор были включены 58 наиболее полных и фундаментальных трудов в области ядерной медицины. **Результаты.** В настоящее время в онкологии достаточно широко используется диагностический радиофармацевтический препарат на основе меченной фтором-18 производной глюкозы – 18F-дезоксиглюкоза (18F-ФДГ). Применение указанного радиофармпрепарата доказало свою эффективность в визуализации злокачественных новообразований различных локализаций, оценке распространенности опухолевого процесса и оценке эффективности проводимого лечения. При этом в мире идет поиск новых, более специфичных и эффективных радиофармпрепаратов для визуализации опухолевой ткани. Достаточно много трудов посвящено разработке радиофармацевтических препаратов на основе меченных технецием-99m производных глюкозы для визуализации опухолевой ткани. Значительных результатов в этой области достигли отечественные исследователи, разрабатывающие оригинальные препараты для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. **Заключение.** Несмотря на широкое распространение в мире технологий позитронно-эмиссионной томографии, доказавшей свою эффективность, у специалистов по-прежнему остается большой интерес к радиофармацевтическим препаратам на основе технеция-99m. Анализ литературы свидетельствует о том, что появление диагностического радиофармацевтического препарата на основе меченной технецием-99m производной глюкозы поможет повысить доступность методов ядерной медицины и их эффективность.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепараты, производные глюкозы, технеций-99m, фтордезоксиглюкоза.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины, поскольку позволяет своевременно оказать высокотехнологичную помощь пациенту. В отличие от большинства диагностических методик, используемых в онкологии, методы ядерной медицины позволяют оценить не столько структурные изменения в том или ином

органе, сколько выявить особенности метаболических процессов в опухолях и окружающих тканях. Использование радионуклидных методик позволяет получать дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса и производить правильное стадирование заболевания. Кроме того, методы ядерной медицины стали незаменимы при изучении реакции опухолевой

ткани на проводимое лечение и в процессе динамического наблюдения за пациентами.

Все имеющиеся на сегодняшний день радиофармпрепараты (РФП), применяемые для диагностики опухолей в ядерной медицине, можно условно разделить на следующие группы:

- РФП, способные накапливаться в тканях, окружающих опухоль: в интактных тканях; в тканях, подверженных неспецифическим изменениям со стороны опухоли.

- РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток: по реакции «антиген-антитело»; по механизму клеточной рецепции.

- РФП, проникающие в опухолевые клетки, делятся на специфические и на неспецифические.

К неспецифическим РФП, проникающим в опухолевые клетки, относится и один из наиболее распространенных в мире радиофармацевтических препаратов на основе производной глюкозы с позитронизлучающим радионуклидом – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Исследование с этим препаратом позволяет с высокой чувствительностью выявлять самые разнообразные злокачественные новообразования. Аккумуляция ^{18}F -ФДГ в клетке прямо пропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы и коррелирует с активностью гексокиназы II – фермента, реализующего обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс АТФ. Фосфорилированный метаболит ^{18}F -фтордезоксиглюкозы теряет способность к транспорту через мембрану клетки и остается интрацеллюлярно. Высокое соотношение концентрации РФП «опухоль/фон» достигается за счет заметно более высокой активности гексокиназы II в малигнизированных клетках [1].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ проводится для оценки эффективности лечения злокачественных новообразований, определения их распространенности (стадирования), а также для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей или их рецидивов от доброкачественных и неопухолевых процессов [2–4]. Особое значение это имеет в ситуациях, когда на фоне проведенного комбинированного лечения классические рентгенологические методики не позволяют с уверенностью высказаться о характере изменений в том или ином органе. С помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ удается выявлять злокачественные опухоли практически любой локализации, однако не все виды новообразований обладают повышенным гликолизмом, например, опухоли нейроэндокринной природы, злокачественные опухоли почек, предстательной железы, а также костные метастазы могут иметь относительно низкий уровень гликолиза и примерно в 50 % случаев не визуализируются при ПЭТ- ^{18}F -ФДГ. Тем не менее для диагностики большинства опухолей ПЭТ с ^{18}F -ФДГ характеризуется достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности.

Рассмотрим основные локализации, при которых была доказана эффективность применения меченных радионуклидами производных глюкозы. Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется высокой гликолитической активностью, что обуславливает интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани. При этом уровень гликолиза, а, следовательно, и гиперфиксации ^{18}F -ФДГ зависит от гистологической формы первичного опухолевого очага. Кроме того, выявлена прямая корреляция между интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ, определенной по величине SUV или индексу накопления (ИН), и степенью злокачественности опухоли [5]. В зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению зависимости захвата ^{18}F -ФДГ клетками РМЖ от уровня экспрессии гена p53. Кроме того, немутантный ген p53 подавляет экспрессию генов, ответственных за синтез GLUT₁ и GLUT₄ рецепторов, число которых детерминирует захват ^{18}F -ФДГ опухолевыми клетками. Полученная возможность изучения этих явлений играет огромную роль в исследовании процессов формирования лекарственной резистентности РМЖ. Kubota et al. [6] описали случай очагового накопления ^{18}F -ФДГ у больной РМЖ. В последующем пилотном исследовании, выполненном у 12 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ, была показана высокая информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, у всех больных размер опухоли превышал 3 см. Более поздние исследования, проведенные на значительной группе пациентов (n=124), подтвердили, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является высокоинформативным методом выявления первичного опухолевого очага при РМЖ. Чувствительность метода составила 92 %, специфичность – 94 %, диагностическая точность – 92 %. В выявлении регионарных метастазов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также оказалась весьма эффективна. Одной из первых работ, посвященных возможностям использования ПЭТ с глюкозой, меченой ^{18}F , для диагностики регионарных метастазов у больных РМЖ, было исследование Tse et al. (1992). Дальнейшие исследования, выполненные на большем клиническом материале, свидетельствуют о высокой информативности метода в выявлении регионарных метастазов РМЖ. Чувствительность метода в диагностике метастатического поражения подмышечных, подключичных и парастернальных лимфоузлов варьирует в пределах 85–95 %, специфичность – 66–100 %, диагностическая точность – 74–94 %. При этом ПЭТ является более информативным методом в выявлении подключичных и подмышечных лимфатических узлов, по сравнению с другими методами лучевой визуализации [7]. Важно отметить, что информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении регионарных метастазов сопоставима с диагностической точностью биопсии сторожевых лимфатических узлов [8]. Как известно, точность стадирования РМЖ позволяет

оптимизировать тактику проводимого лечения. Большинство авторов свидетельствуют о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ всего тела дает возможность получить достоверную информацию о распространенности РМЖ в рамках одного сканирования. К настоящему времени подтверждена эффективность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки результатов противоопухолевого лечения. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ после полиохиомиотерапии захват РФП в области первичного опухолевого очага снижался более чем в 2 раза. В среднем на 50–78 % происходит снижение накопления ^{18}F -ФДГ после лечения [9]. Чувствительность метода в оценке эффективности терапии составляет 90 %, специфичность – 74 %.

Злокачественные опухоли органов головы и шеи также характеризуются высоким метаболизмом глюкозы, поэтому ПЭТ-диагностика осуществляется с помощью ^{18}F -ФДГ. Для корректной интерпретации изображений органов шеи следует помнить особенности физиологического распределения ^{18}F -ФДГ в этой области. В норме отмечается повышенное накопление РФП в лимфатической ткани кольца Вальдеера, в подчелюстных слюнных железах, а также в поперечно-полосатой мускулатуре орбиты, лицевого черепа, языка, шеи, гортани. Рядом авторов установлена высокая диагностическая точность ПЭТ при определении первичного опухолевого очага и метастазов в регионарные лимфатические узлы при плоскоклеточном раке. Кроме того, отмечено, что прогноз заболевания и выбор тактики лечения зависят от уровня метаболической активности опухоли. Высокое накопление ^{18}F -ФДГ в первичном опухолевом очаге предопределяет назначение комбинированной терапии [10]. Кроме того, результаты исследований указывают на преимущества ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, по сравнению с традиционными методами лучевой визуализации, в диагностике местного рецидива опухолей головы и шеи [11, 12]. В частности, Lapela et al. показали, что в диагностике рецидивов чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составила 88 %, специфичность – 86 % [13]. По данным других авторов, чувствительность и специфичность метода в диагностике рецидивов данной локализации составили 100 и 93 % соответственно, при этом информативность традиционных методов существенно уступала ПЭТ-исследованию по обоим показателям (38 и 85 %). В ранних работах было продемонстрировано превосходство ПЭТ по показателю диагностической точности относительно КТ и физикальных методов исследования (89 % против 85 и 81 %). Литературные сведения, касающиеся вопроса ПЭТ-диагностики отдаленных метастазов рака органов головы и шеи, немногочисленны, однако авторы единодушно высказываются в пользу высокой диагностической эффективности метода [14].

Достаточно широкое применение производные глюкозы, меченные ^{18}F , нашли в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения. Чув-

ствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака желудка (РЖ) во многом зависит от распространенности процесса. Так, при опухолях размером до 2–4 см чувствительность метода не превышает 61 %, при РЖ размером 4 см и более может достигать 86 %. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике регионарных метастазов невелика и составляет 22 %. В то же время специфичность метода может достигать 97 %.

Роль позитронной томографии в диагностике рака поджелудочной железы (РПЖ) крайне велика. В первую очередь, это связано с высокой чувствительностью ПЭТ в диагностике РПЖ (94 %), что в значительной степени превышает таковую при КТ и МРТ – 71 и 88 % соответственно [15]. Диагностическая точность ПЭТ в определении метастатического поражения печени и отдаленных лимфоузлов варьирует в пределах 89–94 %. Диагностическая точность метода в выявлении ранних признаков локального рецидива заболевания составляет 96 %. В связи с этим высоким РПЖ с высоким уровнем онкомаркеров в сыворотке крови в послеоперационном периоде, при отсутствии достоверных признаков прогрессирования заболевания по данным УЗИ, КТ или МРТ, исследование всего тела с помощью ПЭТ следует выполнять каждые 3 мес [16].

Позитронная эмиссионная томография печени с ^{18}F -ФДГ является важным и необходимым дополнительным методом лучевой визуализации и дифференциальной диагностики. Однако ввиду особенностей накопления и выведения производных глюкозы в гепатоцитах ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить только 50–70 % гепатоцеллюлярных карцином, как правило, низкой и умеренной степени дифференцировки. Однако данный вид исследования обладает высокой чувствительностью (90–100 %) в отношении других злокачественных опухолей печени. Например, в диагностике холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) отмечена высокая (80–96 %) информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, что связано с активной гиперфиксацией РФП в очагах ХЦР. Y. Kim et al. [17] показали, что ПЭТ является наиболее информативным при узловой форме ХЦР (чувствительность до 96 %). При инфильтративной форме заболевания возможности метода ограничены.

Чувствительность ПЭТ в диагностике рака пищевода (РП), по данным различных авторов, варьирует в пределах 77–100 %. Чувствительность ПЭТ в определении метастатического поражения регионарных лимфоузлов при РП зависит от стадии заболевания по критерию Т и составляет 22–94 %, специфичность – 78–100 % [18]. Диагностическая точность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в определении локального рецидива заболевания составляет 91–96 %.

Диагностическая точность ПЭТ в определении колоректального рака (КРР), как правило, зависит от размера первичной опухоли. Так, чувствитель-

ность метода в диагностике поздних стадий (T_3 и T_4) заболевания может достигать 92 %. Вместе с тем на начальных этапах опухолевого процесса данный показатель не превышает 56–64 % [19]. Наиболее распространенными причинами ложноотрицательных результатов являются небольшой размер патологического образования и гипометаболизм ^{18}F -ФДГ в злокачественных образованиях некоторых морфологических типов. Так, при выявлении высокодифференцированной и муцинозной аденокарцином чувствительность ПЭТ не превышает 58 %, что требует осторожного подхода к интерпретации отрицательных данных ПЭТ при указанных гистологических вариантах. Специфичность метода в диагностике КРР относительно невысока и варьирует в пределах 66–71 %. Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке состояния лимфатических узлов у больных КРР неоднозначна, а информативность метода целиком зависит от анатомического расположения лимфоузла. Чувствительность ПЭТ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов первого порядка не превышает 29 %, специфичность достигает 96 % и является надежным предиктором степени злокачественности опухоли. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в диагностике отдаленных метастазов КРР является высокоинформативным методом [20]. Исследование всего тела позволяет у 23 % больных изменить стадию заболевания вследствие определения дополнительных метастатических очагов. При этом диагностическая точность ПЭТ в выявлении метастатических изменений легких, печени и лимфатических узлов варьирует в пределах 88–96 %.

Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака легкого (РЛ) неоднозначна. Основная причина диагностических проблем – отсутствие патогномоничных ПЭТ-признаков, позволяющих разграничить опухолевое поражение и воспалительные изменения [21]. По данным M.K. Gould et al. [22], которые провели метаанализ 1474 объемных образований легких, чувствительность метода составляет 96 %, а специфичность – только 74 %. Результаты других исследователей свидетельствуют о том, что чувствительность метода варьирует в пределах 82–100 %, специфичность – 63–90 %. При этом роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке распространенности рака легкого крайне велика. Ряд исследований указывают на преимущества ПЭТ по сравнению с КТ в диагностике метастатического поражения бронхопульмональных и медиастинальных лимфоузлов. Чувствительность КТ составляет 60 %, специфичность – 77 %, диагностическая точность – 65 %, тогда как чувствительность ПЭТ определяется на уровне 85–90 %, специфичность – 81–100 % [22]. Кроме того, авторы подчеркивают, что высокое отрицательное прогностическое значение метода (≈ 93 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов корня легкого позволяет не прово-

дить медиастиноскопию. В 25–40 % случаев ПЭТ позволяет изменить стадию заболевания [23].

Огромное значение сегодня имеет ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике злокачественных опухолей мочеполовой системы. Однако существует ряд особенностей, которые следует учитывать при использовании производных глюкозы для визуализации той или иной опухоли. Установлено, что применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для раннего выявления первичного опухолевого узла у больных раком предстательной железы малоэффективно, чувствительность метода составляет 65 % [24]. Это отчасти связано с тем, что ткань аденокарциномы предстательной железы чаще всего сохраняет низкую интенсивность углеводного обмена, что проявляется умеренным захватом ^{18}F -ФДГ злокачественными клетками. Еще одна из проблем ПЭТ-визуализации новообразований предстательной железы связана с экскрецией ^{18}F -ФДГ почками и, как следствие, высоким накоплением РП в мочевом пузыре. В визуализации регионарных метастазов, по данным разных авторов, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также продемонстрировала весьма скромные результаты. Чувствительность метода не превышает 50 %, специфичность – 90 %. Сведения, касающиеся возможностей ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики отдаленных метастазов РПЖ, противоречивы. Как правило, при ПЭТ отдаленные метастазы выявляются у 50 % больных с уровнем PSA выше 4 нг/мл и только у 4 % пациентов с низким уровнем PSA.

Сведения литературы об информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака почки немногочисленны и крайне противоречивы. Некоторые авторы считают, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ достаточно эффективна в визуализации как первичной опухоли, так и местного рецидива при почечно-клеточном раке [25]. В некоторых случаях была установлена одинаковая степень интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевом узле и неизменной паренхиме почки. Ramdave et al. [25] сопоставляли результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и компьютерной томографии при почечно-клеточном раке. Диагностическая точность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и компьютерной томографии была одинаковой и составляла 94 %. N. Aide et al. [26] определили весьма скромную чувствительность, но высокую специфичность ПЭТ с ФДГ при почечно-клеточном раке – 47 и 80 % соответственно. Сравнительный анализ чувствительности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (60 %) и компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (92 %) убедительно доказал, что эффективнее компьютерная томография. Более высокая диагностическая информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ установлена в отношении регионарных и отдаленных метастазов: чувствительность и специфичность метода, по данным разных авторов, варьировали в пределах 63–77 % и 75–100 %, но при размерах лимфатических узлов более 1,7 мм [27]. Кроме того, выявлено преимущество ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, по сравнению с

остеосцинтиграфией, для диагностики костных метастазов. Чувствительность и специфичность метода в обнаружении остеолитических метастазов составляли 77 и 100 % [28].

Следующей локализацией, при которой успешно применяется ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, является рак яичка. Методика эффективно используется как для выявления первичного опухолевого очага, так и для определения рецидива заболевания, оценки распространенности и эффективности проводимого лечения [29]. Высокая аккумуляция ^{18}F -ФДГ отмечена у пациентов с несеминомными опухолями яичка, тогда как при диагностике семинома и тератом накопление РФП в опухоли было значительно ниже [30]. Следует отметить, что умеренная гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в ткани яичек наблюдается у здоровых лиц, особенно молодого возраста. Этот феномен объясняется процессом сперматогенеза. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ также успешно применяется для оценки распространенности метастатического поражения. Доказано диагностическое преимущество метода в определении метастазов рака яичка перед традиционными лучевыми технологиями. Однако в исследовании Cremerius et al. [31] информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и КТ в выявлении метастатического поражения лимфоузлов оказалась одинаковой. Следует отметить одно важное преимущество ПЭТ при данной локализации. Только применение этого метода дает возможность точно определить жизнеспособность ткани яичка и опухолевых элементов после химиолучевого лечения, когда объемное образование структурно сохраняется, что снижает количество неоправданных хирургических вмешательств.

Также эффективность применения производных глюкозы продемонстрирована и при гинекологическом раке. В исследовании K. Grit et al. [32] показан высокий уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли, причем показатели метаболической активности при различных гистологических типах рака существенно не различались. Уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ в первичном очаге соотносится с прогнозом заболевания. В работе H.J. Jang et al. [33] сообщается, что высокая метаболическая активность опухоли отрицательно влияет на продолжительность жизни больных с плоскоклеточным раком шейки матки. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ обладает высокой информативностью и в диагностике рецидива заболевания, чувствительность и специфичность метода составляют 80–90,3 % и 76,1–100 % соответственно [34]. Еще одним важным моментом является то, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет определить локализацию опухолевого процесса у больных с высоким титром SCC-антигена и отрицательными результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии с точностью 94 % [35]. Метаанализ результатов 15 исследований, посвященных изуче-

нию диагностической точности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании рака шейки матки, определил чувствительность и специфичность по оценке метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов, равную 84 и 95 %, лимфатических узлов таза – 79 и 99 % соответственно [36]. Анализ немногочисленных литературных источников по проблеме ПЭТ-диагностики рака эндометрия свидетельствует о высокой эффективности метода при стадировании заболевания, ранней диагностике рецидивов и оценке результатов лечения. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с чувствительностью 96 % позволяет диагностировать рецидив рака эндометрия, в том числе при отсутствии клинико-инструментальных признаков заболевания [37]. Доказано диагностическое превосходство ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (точность – 93 %) над традиционными методами лучевой визуализации (точность – 85 %) и методами биохимической диагностики рецидива рака тела матки (точность – 83 %) [38].

Огромное значение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Метод нашел применение для стадирования опухолевого процесса, оценки эффективности лечения, в том числе на ранних этапах терапии, диагностики рецидивов, определения прогноза и планирования лучевой терапии заболевания [39]. По данным различных авторов, чувствительность ПЭТ при диффузной В-клеточной лимфоме может достигать 100 %, лимфоме Ходжкина и фолликулярной лимфоме – 98 %, лимфомах зоны мантии – 67 %, периферической Т-клеточной лимфоме – 40 %, миеломной болезни – 95 %. При лимфомах желудочно-кишечного тракта данный показатель, как правило, не превышает 57–64 % [40–42]. Для определения эффективности ПЭТ в диагностике злокачественного поражения костного мозга E.E. Pakos et al. [43] провели метаанализ 13 опубликованных исследований. По их данным, чувствительность ПЭТ в выявлении злокачественного поражения костного мозга у больных лимфомами варьировала в пределах 51–95 %, специфичность – 67–89 %. При этом наибольшая чувствительность (до 76 %) ПЭТ наблюдалась при лимфоме Ходжкина, а также диффузной крупноклеточной лимфоме и лимфоме Беркитта. При фолликулярной лимфоме, лимфоме мантийной зоны, а также MALT-лимфоме и лимфоме из малых лимфоцитов данный показатель не превышал 30 %. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении злокачественного поражения селезенки превышает данный показатель при КТ в 2 раза и составляет 100 %. При этом специфичность ПЭТ и КТ практически одинакова – 57 % [44]. Однако данные других авторов свидетельствуют о том, что специфичность ПЭТ в диагностике злокачественного поражения селезенки в 1,5 раза выше, чем при КТ, составляя 89 % [45]. Неплохие результаты получены при использовании данного метода для оценки эффективности лечения лимфопролифера-

тивных заболеваний. При хорошем ответе опухоли на лечение снижение показателя SUV наблюдается на 2–5-е сут терапии и сохраняется вплоть до ее окончания. При этом чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ варьирует в пределах 79 %, специфичность – 92 %, диагностическая точность – 85 % [46].

Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ, широкое применение этого метода в России ограничено из-за его высокой стоимости, а также малого количества ПЭТ-центров. Так, стоимость одного исследования колеблется от 40 тыс. рублей и выше в зависимости от исследуемой области, а ориентировочная стоимость строительства ПЭТ-центра составляет около 1 млрд рублей. В данное время в России реально функционируют 11 центров позитронно-эмиссионной томографии. Однако наряду с небольшим количеством ПЭТ-центров в стране существует более 200 отделений радиоизотопной диагностики, оснащенных ОФЭКТ-сканерами (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). В связи с этим в мировой ядерной медицине ведутся исследования, направленные на создание альтернативных ^{18}F -ФДГ радиофармпрепаратов.

Известны работы [47], где в качестве замены ^{18}F -ФДГ предлагаются препараты нефторированных производных сахара, содержащих то или иное производное и апротонный растворитель. При этом термин «нефторированное производное сахара» относится к полисахариду, олигосахариду, дисахариду или моносахариду, в котором одна из групп ОН заменена уходящей группой. Указанные нефторированные производные представляют собой подходящие производные моносахаридов, таких как глюкоза, фруктоза, рибоза, арабиноза, манноза или галактоза. К числу близких нефторированных аналогов ^{18}F -ФДГ относится 6-дезоксиглюкоза (6-DIG), меченная ^{125}I , которая используется для оценки транспорта глюкозы. Препарат был получен обычным дезацетилированием метоксида натрия 6-дезоксиглюкопиранозы, которая является достаточно доступной [47]. Еще одним аналогом глюкозы является радиоактивный индикатор 3-О-метил-D-глюкоза (3-OMG), который также используется для оценки транспорта глюкозы за счет его высокого клеточного метаболизма. Вместе с тем использование этого индикатора ограничено, так как он маркирован ^{11}C , который имеет очень короткий период полураспада ($T_{1/2}=20$ мин), что объясняет небольшое количество исследований по изучению этого препарата. Проведен синтез и исследовано биологическое распределение еще одного аналога фтордезоксиглюкозы – 2-фторо-2-[^{123}I] йодо-маннозы (FIM) [48]. После радиоiodирования конечный продукт был устойчив в пробирке в течение 24 ч, однако в крови мышей наблюдалось

быстрое деиодирование ^{123}I -FIM, обусловленное высокой восприимчивостью к йоду желудка и щитовидной железы. В результате был сделан вывод, что йодированный продукт, в силу своей неустойчивости, не является подходящим метаболитическим маркером для проведения исследований в организме. К такому же выводу пришли при изучении биологического распределения 2-йод- ^{123}I -меченных ацетатов D-глюкозы, приготовленных в качестве транспортеров глюкозы [49].

Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [50]. Востребованность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обусловлена, в первую очередь, его ядерно-физическими характеристиками: относительно коротким периодом полураспада, равным 6,02 ч, и энергией гамма-излучения 0,1405 МэВ, – обеспечивающими малую экспозиционную дозу и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений. Кроме того, химические свойства Tc позволяют получать различные простые и сложные комплексные соединения, используемые в медицине. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, является то, что визуализация опухоли может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно снижает стоимость процедуры. Использование РФП на основе глюкозы позволит изучать биохимические процессы организма на молекулярном уровне за счет включения производных глюкозы в метаболические процессы, проходящие в организме и получать информацию, не уступающую полученной ПЭТ-исследованиями. Создание новых РФП на основе производных глюкозы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позволит увеличить количество высокоинформативных диагностических исследований в онкологии.

Основные проблемы, с которыми сталкиваются исследователи при получении более доступных и удобных для широкого круга пользователей меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производных глюкозы, связаны с химическими свойствами этого радионуклида. В отличие от РФП на основе таких изотопов, как ^{123}I и ^{18}F , которые могут быть получены в результате окислительно-восстановительных реакций или реакций нуклеофильного замещения с лигандом, радиофармпрепараты с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обычно получают только через координационную связь с определенным лигандом, что является гораздо более трудным. Тем более что глюкоза имеет в молекуле только кислород и атомы углерода, и здесь сложно сформировать устойчивую координационную связь с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Решением указанной проблемы является введение в молекулу производных глюкозы азота или серы. При этом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в степени окисления +5 выступает в качестве донора электронов и может образовывать координационные связи с этими атомами. Показано, что комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с такими производными глюкозы могут быть использованы для визуализации опухоли с помощью гамма-камеры

[51]. Исследование является относительно недорогим по сравнению с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ-камерой. Для меченых радиоактивным изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ авторами были испытаны производные глюкозы, которые сохраняют биохимические свойства глюкозы и содержат атомы азота или серы. Предпочтение было отдано производным: 1-тио-D-глюкозе, 5-тио-D-глюкозе, глюкозамину, а также их солям или гидратам, в частности. Меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ комплексы производных глюкозы имели радиохимическую чистоту (РХЧ) 98 % и более. Примерно такие же показатели РХЧ были достигнуты при смешивании 10 мг 5-тио-D-глюкозы с натрием пертехнетатом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1,853,7 ГБк) в присутствии 0,01 мг хлорида олова (II) и последующей 30-минутной инкубации смеси при комнатной температуре [52]. Испытания полученного препарата на кроликах показали, что его связывание с белками достигает 32 %. Это является благоприятным фактором для обнаружения поражений. Хорошие результаты получены при введении радиоактивной метки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и при предварительном биологическом тестировании диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) дезокси-глюкозы (DG) [53]. Хорошее качество изображений опухолей методом ОФЭКТ наблюдается также при использовании меченого аналога глюкозы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкоарат [54]. При исследовании фармакокинетики $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченных 1-тио-бета-D-глюкозы 2,3,4,6-тетраацетат-аналоговых (Tc-TG) и ^{18}F -ФДГ показано, что оба индикатора интенсивно накапливаются в опухолях у мышей и быстро выводятся через почки, преимущественно накапливаясь в мочевом пузыре [55]. В эксперименте высокий уровень накопления в опухолях наблюдался при

введении меченого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ аналога глюкозы – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этилендиестин-дезоксиглюкозы (ECDG), который был получен в результате реакции этилендиестина с глюкозамином в присутствии связующего агента карбодимида [56].

В настоящее время на базе Томского НИМЦ ведутся доклинические испытания нового препарата на основе меченой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производной глюкозы для визуализации злокачественных опухолей – « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкозы». Первые результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности его применения. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют функциональную пригодность нового радиофармпрепарата для визуализации опухолевой ткани [57, 58].

Таким образом, анализ литературы позволяет сделать вывод, что ядерная медицина продолжает поступательно развиваться. Продолжается поиск более специфичных и эффективных радиофармацевтических препаратов.

Источником финансирования исследования является Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017, 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев А.Я. Биологическая химия. М., 2004. 566.
2. Bertagna F., Treglia G., Baiocchi G. L., Giubbini R. F18-FDG-PET/CT for evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): a review of the literature. *Jpn J Radiol.* 2013; 31 (4): 229–36. doi: 10.1007/s11604-012-0176-2.
3. Pauwels E.K.J., Coumou A.W., Kostkiewicz M., Kairemo K. [18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. *Med Princ Pract.* 2013; 22 (5): 427–37. doi: 10.1159/000346303.
4. Zhang L., Wang Y., Lei J., Tian J., Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013 Sep; 54 (7): 770–7. doi: 10.1177/0284185113481594.
5. Groheux D., Giachetti S., Moretti J.L., Porcher R., Espié M., Lehmann-Che J., de Roquancourt A., Hamy A.S., Cuvier C., Vercellino L., Hindie E. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar; 38 (3): 426–35. doi: 10.1007/s00259-010-1640-9.
6. Kubota K., Matsuzawa T., Amemiya A., Kondo M., Fujiwara T., Watanuki S., Ito M., Ido T.J. Imaging of breast cancer with [18F]fluoro-deoxyglucose and positron emission tomogram. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Nov-Dec; 13 (6): 1097–8.
7. Тицкая А.А., Чернов В.Н., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в планарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2008; 53 (5): 51–60.
8. Koolen B.B., Valdés Olmos R.A., Elkhuisen P.H., Vogel W.V., Vrancken Peeters, M.-J.T.F.D., Rodenhuis S., Rutgers E.J.T. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 135 (1): 231–40. doi: 10.1007/s10549-012-2179-1.
9. Riegger C., Herrmann J., Nagarajah J., Hecktor J., Kuemmel S., Otterbach F., Heusner T.A. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May; 39 (5): 852–63. doi: 10.1007/s00259-012-2077-0.
10. Allal A.S., Dulguerov P., Allaoua M., Haenggeli C.A., El Ghazi E.A., Lehmann W., Slosman D.O. Standardized Uptake Value of 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy With or Without Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1398–1404. doi:10.1200/jco.20.5.1398.
11. Чернов В.Н., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойионов Е.Л. Применение гамма-сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011; 56 (2): 38–43.
12. Gao S., Li S., Yang X., Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014 Mar; 50 (3): 163–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.002.
13. Lapela M., Grénman R., Kurki T., Joensuu H., Leskinen S., Lindholm P., Haaparanta M., Ruotsalainen U., Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995; 197 (1): 205–211. doi:10.1148/radiology.197.1.7568825.
14. Carlson E.R., Schaefferkoetter J., Townsend D., McCoy J.M., Campbell P.D., Long M. The Use of Multiple Time Point Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Oral/Head and Neck Cancer Does Not Predictably Identify Metastatic Cervical Lymph Nodes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jan; 71 (1): 162–77. doi: 10.1016/j.joms.2012.03.028.
15. Javery O., Shyn P., Mortelet K. FDG PET or PET/CT in patients with pancreatic cancer: when does it add to diagnostic CT or MRI? *Clinical Imaging.* 2013; 37 (2): 295–301. doi:10.1016/j.clinimag.2012.07.005.

16. Xu H.-X., Chen T., Wang W.-Q., Wu C.-T., Liu C., Long J., Yu X.-J. Metabolic tumour burden assessed by 18F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun; 41 (6): 1093–102. doi: 10.1007/s00259-014-2688-8.
17. Kim Y.-J., Yun M., Lee W.J., Kim K.S., Lee J.D. Usefulness of 18 F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30 (11): 1467–1472. doi:10.1007/s00259-003-1297-8
18. Sun G., Tian J., Gorospe E.C., Johnson G.B., Hunt C.H., Lutzke L.S., Wang K.K. Utility of baseline positron emission tomography with computed tomography for predicting endoscopic resectability and survival outcomes in patients with early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (6): 975–981. doi:10.1111/jgh.12148.
19. Kamel I.R., Cohade C., Neyman E., Fishman E.K., Wahl R.L. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdominal Imaging*. 2004; 29 (6): 663–668. doi:10.1007/s00261-003-0163-2.
20. Bonanni L., de' Liguori Carino N., Deshpande R., Ammori B.J., Sherlock D.J., Valle J.W., O'Reilly D.A. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2014; 40 (5): 545–550. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.023
21. Stone W.Z., Wymer D.C., Canales B.K. Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for Adrenal Masses in Patients with Lung Cancer: Review and Diagnostic Algorithm. *J Endourol*. 2014 Jan; 28 (1): 104–11. doi: 10.1089/end.2013.0380.
22. Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. *JAMA*. 2001; 285 (7): 914–24. doi:10.1001/jama.285.7.914.
23. Tandberg D.J., Gee N.G., Chino J.P., D'Amico T.A., Ready N.E., Coleman R.E., Kelsey C.R. Are discordant positron emission tomography and pathological assessments of the mediastinum in non-small cell lung cancer significant? *J Thor Cardiovasc Surg*. 2013; 146 (4): 796–801. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.05.027
24. Hoh C., Figlin R., Belldgrun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET. *J Nucl Med*. 1996; 37: 141–147.
25. Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U., Bolton D.M., Davis I., Danguy H.T., Macgregor D., Scott A.M. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001; 166: 825–830.
26. Aide N., Cappele O., Bottet P., Bensadoun H., Regeasse A., Comoz F., Agostini D. Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 1236–45.
27. Kang D.E., White R.L., Zuger J.H., Sasser H.C., Teigland C.M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004; 171: 1806–1809.
28. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology*. 2000; 55: 286.
29. Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999; 53: 808–811.
30. Bajorin D.F., Herr H., Motzer R.J., Bosl G.J. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol*. 1992; 19: 148–158.
31. Cremerius U., Effert P.J., Adam G., Sabri O., Zimny M., Wagenknecht G., Jakse G., Buell U. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour. *J Nucl Med*. 1998; 39: 815–822.
32. Kühnel G., Horn L.C., Fischer U., Hesse S., Seese A., Georgi P., Kluge R. 18F-FDG positronen-Emissions-Tomographie bei Zervixkarzinom: Erste Ergebnisse. *Zbl Gynecol*. 2001; 4: 123.
33. Jang H.J., Lee K.H., Kim Y.H. The role PET for predicting prognosis in squamous cell type uterine cervical carcinoma patients. *J. Nucl. Med*. 2002; 43 (3): 28P.
34. Bats A.S., Hugonnet F., Huchon C., Bensaid C., Pierquet-Ghazdar N., Faraggi M., Lécure F. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Mar; 39 (3): 474–80. doi: 10.1007/s00259-011-1984-9.
35. Chang T.C., Law K.S., Hong J.H., Lai C.H., Ng K.K., Hsueh S., See L.C., Chang Y.C., Tsai C.S., Chou H.H., Huang K.G., Liou J.D., Lin C.T., Chao A., Chen M.Y., Wu T.I., Ma S.Y., Yen T.C. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer*. 2004; 101: 164–171.
36. Zhao Q., Feng Y., Mao X., Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Sep; 23 (7): 1184–90. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829ee012.
37. Belhocine T., De Barys C., Hustinx R., Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 1132–1139.
38. Saga T., Higashi T., Ishimori T., Mamede M., Nakamoto Y., Mukai T., Fujita T., Togashi K., Yura S., Higuchi T., Kita M., Fujii S., Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. 2003; 17: 197–203.
39. Buchmann I., Reinhardt M., Elsner K., Bunjes D., Althoefer C., Finke J., Moser E., Glatting G., Kotzerke J., Guhlmann C.A., Schirrmeister H., Reske S.N. 2-(Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer*. 2001; 91: 889–899.
40. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Gregorian M., Seymour J.F. The predictive role of interim Positron Emission Tomography on Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the 5-point scale interpretation criteria. *Haematologica*. 2014; 99: 1107–1113.
41. Luminari S., Biasoli I., Arcaini L., Versari A., Rusconi C., Merli F., Spina M., Ferreri A.J., Zinzani P.L., Gallamini A., Mastronardi S., Boccomini C., Gaidano G., D'Arco A.M., Di Raimondo F., Carella A.M., Santoro A., Musto P., Federico M. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013 Aug; 24 (8): 2108–12. doi: 10.1093/annonc/mdl137.
42. Pellegrini C., Argnani L., Broccoli A., Stefoni V., Derenzini E., Gandolfi L., Casadei B., Maglie R., Pileri S., Zinzani P.L. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2014 Jul; 19 (7): 746–50. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0463.
43. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. A FDG-PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 958–963.
44. Horizuka T., Nakamura F., Kanno T., Futatsubashi M., Yoshikawa E., Okada H., Kobayashi M., Ouchi Y. Early therapy monitoring with FDG PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 312–228.
45. Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M., Ritchie J.M., Menda Y., Woodriddle J.E., Mottaghy F.M., Rohren E.M., Blumstein N.M., Stolpen A., Link B.K., Reske S.N., Graham M.M., Cheson B.D. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and Fluorine 18F-Fuoredeoxyglucose positron emission tomography. *J Med Oncol*. 2005; 23: 4652–61.
46. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S., Hutchings M., Kostakoglu L., Gregorian M., Meignan M., Malkowski B., Hofman M.S., Barrington S.F. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013 May; 54 (5): 683–90. doi: 10.2967/jnumed.112.110890.
47. Charronneau E., Mathieu J.-P., Morin C. Large-scale synthesis and radiolabelling of 6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG). *Appl Radioat Isot*. 1998; 49: 1605–1607.
48. Matte G., Adam M., Lyster D. Biological evaluation of 2-fluoro-2-[¹²⁵I]iodo-mannose (FIM). *Nucl Med Biol*. 2001; 28 (6): 679–682.
49. Brunet-Desruet M.D., Ghezzi C., Morin C., Comet M., Fagret D. Biological Evaluation of Two Iodine-123-Labeled D-Glucose Acetals Prepared as Glucose Transporter. *Nucl Med. Biol*. 1998; 25 (5): 473–80.
50. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельман Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом в оценке острой и хронической кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012; 57(4): 32–39.
51. Hee-Kyung Lee, Dae-Hyuk Moon, Jin-Sook Ryu. Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. Patent United States Pub. No.: 2003/0120046 A. 2003 Jun 26.
52. Ozker S.K., Collier B.D. Imaging methods and compositions. Patent United States Pub. No.: 06099822A. 2000.
53. Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L., Li J.L., Qin D.L. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriaminepentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Appl Radiat Isot*. 2006; 64 (3): 342–347.
54. Cheng D., Ruszkowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with ^{99m}Tc-glucarate Including a Comparison with 18F-FDG. *Curr Radiopharm*. 2011; 4 (1): 5–9.
55. Welling M.M., Alberto R. Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun*. 2010; 31 (3): 239–248.
56. Yang D.J., Kim C.G., Schechter N.R., Azhdarinia A., Yu D.F., Oh C.S., Bryant J.L., Won J.J., Kim E.E., Podoloff D.A. Imaging with

^{99m}Tc ECDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents. Radiology. 2003; 226 (2): 465–473.

57. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. 8th international sci-

tific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine. Tomsk, 01–03 June 2016. 012054.

58. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015. Прил. 2. 45–47.

Поступила 4.12.17

Принята в печать 31.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID: C-8597-2012. Scopus Author ID: 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID: D-7455-2012. Scopus Author ID: 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

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). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID: C-9282-2012. Scopus Author ID: 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Брагина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID: E-9732-2017. Scopus Author ID: 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID: B-6789-2016. Scopus Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON THE GLUCOSE DERIVATIVES FOR TUMOR DIAGNOSIS

R.V. Zeltchan¹, A.A. Medvedeva¹, I.G. Sinilkin¹, O.V. Bragina¹, V.J. Chernov^{1,2}

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

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

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenin Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru²

Abstract

The purpose of the study was to review available literature on the efficacy of radiopharmaceuticals based on glucose derivatives labeled with radioactive isotopes for detection of various cancers. **Material and methods.** A systematic literature review was performed using the Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, EMBASE, and Global Health databases from 2000 to 2016. Out of 900 papers in the field of nuclear medicine, 58 were included into the review. **Results.** ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) has been approved to be a powerful imaging tool for the detection of various cancers as well as for the assessment of tumor extent and therapy response. There is a continuous search for new more specific and effective radiopharmaceuticals for visualization of tumor tissue. Many studies are devoted to the development of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled glucose derivatives for tumor visualization. Russian researches have made a significant progress in the development of imaging agents for single-photon emission computed tomography. **Conclusion.** Despite the widespread use of positron emission tomography technologies, which have proved to be effective, the specialists still have a great interest in radiopharmaceuticals based on technetium-99m. The literature review suggests that the emergence of a diagnostic radiopharmaceutical based on technetium-99m labeled glucose derivative will help to improve the availability of nuclear medicine methods and their effectiveness.

Key words: radionuclide diagnosis, radiopharmaceuticals, glucose derivatives, technetium-99m, fluorodeoxyglucose.

REFERENCES

1. Nikolaev A.Ya. Biological chemistry. Moscow, 2004; 566. [in Russian]
2. Bertagna F, Treglia G, Baiocchi G.L., Giubbini R. F18-FDG-PET/CT for evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): a review of the literature. *Jpn J Radiol.* 2013; 31 (4): 229–36. doi: 10.1007/s11604-012-0176-2.
3. Pauwels E.K.J., Coumou A.W., Kostkiewicz M., Kairemo K. [18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. *Med Princ Pract.* 2013; 22 (5): 427–37. doi: 10.1159/000346303.
4. Zhang L., Wang Y., Lei J., Tian J., Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013 Sep; 54 (7): 770–7. doi: 10.1177/0284185113481594.
5. Groheux D., Giacchetti S., Moretti J.L., Porcher R., Espié M., Lehmann-Che J., de Roquancourt A., Hamy A.S., Cuvier C., Vercellino L., Hindié E. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar; 38 (3): 426–35. doi: 10.1007/s00259-010-1640-9.
6. Kubota K., Matsuzawa T., Amemiya A., Kondo M., Fujiwara T., Watanuki S., Ito M., Ido T.J. Imaging of breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomogram. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Nov-Dec; 13 (6): 1097–8.
7. Titkaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Comparison of the results of mammoscintigraphy with 99mTc-technetrit in planar and tomographic regimes. *Medical radiology and radiation safety.* 2008. 53 (5): 51–60. [in Russian]
8. Koolen B.B., Valdés Olmos R.A., Elkhuisen P.H., Vogel W.V., Vrancken Peeters, M.-J.T.F.D., Rodenhuis S., Rutgers E.J.T. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 135 (1): 231–40. doi: 10.1007/s10549-012-2179-1.
9. Riegger C., Herrmann J., Nagarajah J., Hecktor J., Kuemmel S., Otterbach F., Heusner T.A. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May; 39 (5): 852–63. doi: 10.1007/s00259-012-2077-0.
10. Allal A.S., Dulguerov P., Allaoua M., Haeggeli C.A., El Ghazi E.A., Lehmann W., Slosman D.O. Standardized Uptake Value of 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy With or Without Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1398–1404. doi: 10.1200/jco.20.5.1398.
11. Chernov V.I., Zel'chan R.V., Titkaya A.A., Sinilkin I.G., Chizhevskaya S.Yu., Surkova P.V., Choinzonov E.L. The use of gamma scintigraphy with 99mTc-technetrit in the complex diagnosis and evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for malignant tumors of the larynx and laryngopharynx. *Medical radiology and radiation safety.* 2011; 56 (2): 38–43. [in Russian]
12. Gao S., Li S., Yang X., Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014 Mar; 50 (3): 163–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.002.
13. Lapela M., Grenman R., Kurki T., Joensuu H., Leskinen S., Lindholm P., Haaparanta M., Ruotsalainen U., Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995; 197 (1): 205–211. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568825
14. Carlson E.R., Schaefferkoetter J., Townsend D., McCoy J.M., Campbell P.D., Long M. The Use of Multiple Time Point Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Oral/Head and Neck Cancer Does Not Predictably Identify Metastatic Cervical Lymph Nodes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jan; 71 (1): 162–77. doi: 10.1016/j.joms.2012.03.028.
15. Javery O., Shyn P., Morteale K. FDG PET or PET/CT in patients with pancreatic cancer: when does it add to diagnostic CT or MRI? *Clinical Imaging.* 2013; 37 (2): 295–301. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.07.005
16. Xu H.-X., Chen T., Wang W.-Q., Wu C.-T., Liu C., Long J., Yu X.-J. Metabolic tumour burden assessed by 18F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jun; 41 (6): 1093–102. doi: 10.1007/s00259-014-2688-8.
17. Kim Y.-J., Yun M., Lee W.J., Kim K.S., Lee J.D. Usefulness of 18 F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30 (11): 1467–1472. doi: 10.1007/s00259-003-1297-8
18. Sun G., Tian J., Gorospe E.C., Johnson G.B., Hunt C.H., Lutzke L.S., Wang K.K. Utility of baseline positron emission tomography with computed tomography for predicting endoscopic resectability and survival outcomes in patients with early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (6): 975–981. doi: 10.1111/jgh.12148.
19. Kamel I.R., Cohade C., Neyman E., Fishman E.K., Wahl R.L. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdominal Imaging.* 2004; 29 (6): 663–668. doi: 10.1007/s00261-003-0163-2.
20. Bonanni L., de' Liguori Carino N., Deshpande R., Ammori B.J., Sherlock D.J., Valle J.W., O'Reilly D.A. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol (EJSO).* 2014; 40 (5): 545–550. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.023
21. Stone W.Z., Wymer D.C., Canales B.K. Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for Adrenal Masses in Patients with Lung Cancer: Review and Diagnostic Algorithm. *J Endourol.* 2014 Jan; 28 (1): 104–11. doi: 10.1089/end.2013.0380.
22. Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. *JAMA.* 2001; 285 (7): 914–24. doi: 10.1001/jama.285.7.914.
23. Tandberg D.J., Gee N.G., Chino J.P., D'Amico T.A., Ready N.E., Coleman R.E., Kelsey C.R. Are discordant positron emission tomography and pathological assessments of the mediastinum in non-small cell lung cancer significant? *J Thor Cardiovasc Surg.* 2013; 146 (4): 796–801. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.027
24. Hoh C., Figlin R., Belldgrun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET. *J Nucl Med.* 1996; 37: 141–147.
25. Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U., Bolton D.M., Davis I., Danguy H.T., Macgregor D., Scott A.M. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 825–830.
26. Aide N., Cappele O., Bottet P., Bensadoun H., Regeasse A., Comoz F., Agostini D. Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 1236–45.
27. Kang D.E., White R.L., Zuger J.H., Sasser H.C., Teigland C.M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 171: 1806–1809.
28. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology.* 2000; 55: 286.
29. Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology.* 1999; 53: 808–811.
30. Bajorin D.F., Herr H., Motzer R.J., Bosl G.J. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1992; 19: 148–158.
31. Cremerius U., Effert P.J., Adam G., Sabri O., Zimmy M., Wagenknecht G., Jakse G., Buell U. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour. *J Nucl Med.* 1998; 39: 815–822.
32. Kühnel G., Horn L.C., Fischer U., Hesse S., Seese A., Georgi P., Kluge R. 18F-FDG positronen-Emissions-Tomographie bei Zervixkarzinom: Erste Ergebnisse. *Zbl Gynecol.* 2001; 4: 123.
33. Jang H.J., Lee K.H., Kim Y.H. The role PET for predicting prognosis in squamous cell type uterine cervical carcinoma patients. *J. Nucl. Med.* 2002; 43 (3): 28P.
34. Bats A.S., Hugonnet F., Huchon C., Bensaid C., Pierquet-Ghazzar N., Faraggi M., Lécure F. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Mar; 39 (3): 474–80. doi: 10.1007/s00259-011-1984-9.
35. Chang T.C., Law K.S., Hong J.H., Lai C.H., Ng K.K., Hsueh S., See L.C., Chang Y.C., Tsai C.S., Chou H.H., Huang K.G., Liou J.D., Lin C.T., Chao A., Chen M.Y., Wu T.I., Ma S.Y., Yen T.C. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer.* 2004; 101: 164–171.
36. Zhao Q., Feng Y., Mao X., Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Sep; 23 (7): 1184–90. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829ee012.
37. Belhocine T., De Barys C., Hustinx R., Willems-Foidart J. Usefulness of (18F)-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 1132–1139.
38. Saga T., Higashi T., Ishimori T., Mamede M., Nakamoto Y., Mukai T., Fujita T., Togashi K., Yura S., Higuchi T., Kita M., Fujii S., Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med.* 2003; 17: 197–203.
39. Buchmann I., Reinhardt M., Elsner K., Bunjes D., Althoefer C., Finke J., Moser E., Glatting G., Kotzerke J., Guhlmann C.A., Schirrmeister H., Reske S.N. 2-(Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer.* 2001; 91: 889–899.
40. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Gregorian M., Seymour J.F. The predictive role of interim Positron Emis-

sion Tomography on Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the 5-point scale interpretation criteria. *Haematologica*. 2014; 99: 1107–1113.

41. Luminari S., Biasoli L., Arcaini L., Versari A., Rusconi C., Merli F., Spina M., Ferreri A.J., Zinzani P.L., Gallamini A., Mastronardi S., Boccini C., Gaidano G., D'Arco A.M., Di Raimondo F., Carella A.M., antoro A., Musto P., Federico M. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013 Aug; 24 (8): 2108–12. doi: 10.1093/annonc/mdt137.

42. Pellegrini C., Argnani L., Broccoli A., Stefoni V., Derenzini E., Gandolfi L., Casadei B., Maglie R., Pileri S., Zinzani P.L. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2014 Jul; 19 (7): 746–50. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0463.

43. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. AFDG-PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 958–963.

44. Torizuka T., Nakamura F., Kanno T., Futatsubashi M., Yoshikawa E., Okada H., Kobayashi M., Ouchi Y. Early therapy monitoring with FDG PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 312–228.

45. Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M., Ritchie J.M., Menda Y., Wooldridge J.E., Mottaghy F.M., Rohren E.M., Blumstein N.M., Stolpen A., Link B.K., Reske S.N., Graham M.M., Cheson B.D. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and Fluorine 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Med Oncol*. 2005; 23: 4652–61.

46. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S., Hutchings M., Kostakoglu L., Gregorian M., Meignan M., Malkowski B., Hofman M.S., Barrington S.F. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013 May; 54 (5): 683–90. doi: 10.2967/jnumed.112.110890.

47. Charronneau E., Mathieu J-P., Morin C. Large-scale synthesis and radiolabelling of 6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG). *Appl Radioact Isot*. 1998; 49: 1605–1607.

48. Matte G., Adam M., Lyster D. Biological evaluation of 2-fluoro-2-[¹²⁵I]iodo-mannose (FIM). *Nucl Med Biol*. 2001; 28 (6): 679–682.

49. Brunet-Desruet M.D., Ghezzi C., Morin C., Comet M., Fagret D. Biological Evaluation of Two Iodine-123-Labeled D-Glucose Acetals Prepared as Glucose Transporter. *Nucl Med. Biol*. 1998; 25 (5): 473–80.

50. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zel'chan R.V., Gol'dberg V.E. ECG-synchronized perfusion tomoscintigraphy of myocardium with 99mTc-technetrit in the assessment of acute and chronic cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Medical radiology and radiation safety*. 2012; 57 (4): 32–39. [in Russian]

51. Hee-Kyung Lee, Dae-Hyuk Moon, Jin-Sook Ryu. Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. Patent United States Pub. No.: 2003/0120046 A. 2003 Jun 26.

52. Ozker S.K., Collier B.D. Imaging methods and compositions. Patent United States Pub. No.: 06099822A. 2000.

53. Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L., Li J.L., Qin D.L. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriaminepentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Appl Radiat Isot*. 2006; 64 (3): 342–347.

54. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with 99mTc-glucarate Including a Comparison with 18F-FDG. *Curr Radiopharm*. 2011; 4 (1): 5–9.

55. Welling M.M., Alberto R. Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun*. 2010; 31 (3): 239–248.

56. Yang D.J., Kim C.G., Schechter N.R., Azhdarinia A., Yu D.F., Oh C.S., Bryant J.L., Won J.J., Kim E.E., Podoloff D.A. Imaging with 99mTc ECDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents. *Radiology*. 2003; 226 (2): 465–473.

57. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. 8th international scientific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine. Tomsk, 01–03 June 2016. 012054.

58. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S. Experience in the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2015. Suppl. 2. 45–47. [in Russian]

Received 4.12.17
Accepted 31.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. Researcher ID: C-8597-2012. Scopus Author ID: 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. Researcher ID: D-7455-2012. Scopus Author ID: 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

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. Researcher ID: C-9282-2012. Scopus Author ID: 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Olga V. Bragina, MD, PhD, Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: rungis@mail.ru. Researcher ID: E-9732-2017. Scopus Author ID: 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

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. Scopus Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Для цитирования: Семьянихина А.В., Филиппова М.Г., Архипова О.Н., Любченко Л.Н. Наследственная увеальная меланома: обзор литературы и клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 82–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-82-88.

For citation: Semyanikhina A.V., Filippova M.G., Arkhipova O.N., Lyubchenko L.N. Hereditary uveal melanoma: A review of literature and a case report. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 82–88. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-82-88.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ УВЕАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Семьянихина, М.Г. Филиппова, О.Н. Архипова, Л.Н. Любченко

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: alexandra_silina@mail.ru

Аннотация

Увеальная меланома (УМ) – самое частое первичное злокачественное новообразование увеального тракта с молекулярно-генетическими характеристиками, позволяющими отличать ее от других подтипов меланомы. Соматические мутации в опухоли при УМ вовлекают ряд генов – *BAP1*, *EIF1AX*, *GNA11*, *GNAQ* и *SF3B1*, которые определяют биологию и поведение опухоли, являясь предикторами течения заболевания. Примерно в 2–5 % случаев развитие УМ ассоциировано с наследственной патологией и связано с герминальными мутациями в генах, ответственных за тот или иной синдром. На данный момент описано несколько таких синдромов, среди которых *BAP1*-ассоциированный синдром, FAMMM-синдром, синдром Ли–Фраумени и др. В настоящей статье приводится анализ современного представления о природе наследственной УМ и рассматривается клинический случай семейной УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома, наследственные синдромы, ген *CHEK2*, Ли–Фраумени-подобный синдром.

Увеальная меланома (УМ) является вторым самым частым подтипом меланомы (на ее долю приходится около 5 %) и самой распространенной первичной интраокулярной злокачественной опухолью, поражающей один из отделов увеального тракта, включая радужку, цилиарное тело и сетчатку [1]. В 2–3 % случаев УМ локализуется в конъюнктиве глаза [2]. Ежегодная заболеваемость УМ колеблется от 5 до 14 случаев на 1 млн. Средний возраст манифестации опухоли составляет 60 лет. Незначительно чаще УМ встречается у мужчин [3]. В группу повышенного риска развития УМ относят обладателей светлых кожи и волос, голубых глаз, веснушек и невусов [1]. Представители европеоидной расы болеют УВ примерно в 150 раз чаще. Несмотря на успехи последних лет в лечении первичной УМ, пятилетняя выживаемость составляет 72–84 %, а у половины пациентов диагностируется прогрессирование основного заболевания в первые декады после начала специфического лечения. Более чем в 90 % случаев фатальное течение заболевания ассоциировано с гематогенным метастазированием в печень [3].

Клинические и молекулярно-биологические характеристики УМ, несмотря на общность гистогенеза, значительно отличают ее от других подтипов меланомы (меланомы кожи (МК) и слизистых оболочек). Экзогенные факторы, повышающие

риск развития МК, такие как чрезмерная инсоляция, не нашли достоверного подтверждения для УМ, а вклад ультрафиолетового излучения в инициацию канцерогенеза при УМ до сих пор неясен [4]. При УМ гораздо реже встречаются типичные для МК молекулярно-генетические перестройки, вовлекающие гены *RAS*-каскада (*BRAF*, *NRAS*, *NF1*). Применение современных ДНК-диагностических методов, в том числе секвенирования нового поколения, позволило выявить несколько драйверных генов с высокой частотой соматических мутаций в образцах УМ [2]. К ним относятся гены *BAP1*, *EIF1AX*, *GNA11*, *GNAQ* и *SF3B1*. В большинстве случаев мутации в этих генах взаимно исключают друг друга, несут различный вклад в риск метастазирования и имеют разную прогностическую значимость (табл. 1).

Подавляющее большинство случаев УМ являются спорадическими, т.е. обусловленными различными мутациями в клетке-предшественнике меланоцитарного звена, дающего начало патологическому опухолевому клону. Однако еще в 1892 г. английским ученым Silcock было высказано предположение о возможной наследственной причине в ряде случаев УВ. Поводом послужило наблюдение семьи с накоплением случаев УМ и рака молочной железы (РМЖ) в четырех поколениях [8, 9]. С момента данной публикации более 50 научных

Таблица 1

Основные молекулярно-генетические различия между УМ и МК [5, 6, 7]

Показатель	Меланома кожи	Увеальная меланома
Уровень геномной нестабильности	Высокий	Низкий
Хромосомные aberrации	Часто	Редко
Хромосомные aberrации	1p-, 1q+, 6p+, 6q-, 8p-, 8q+, 11q-, моносомия 3 (редко), 9p- и 10p (часто)	1p-, 1q+, 6p+, 6q-, 8p-, 8q+, 11q-, моносомия 3 (часто), 9p- и 10p (редко)
mutBRAF/NRAS	+	+/-
mutGNAQ/ GNA11		+
mutBAP1	+/-	+

работ было посвящено семейной форме УМ [1, 2, 10–12]. В подавляющем большинстве случаев и до недавнего времени значительная часть авторов склонялась к полигенной природе УМ [2, 13, 14]. Однако с расширением возможностей современной ДНК-диагностики на протяжении последних лет активно изучается роль наследственного фактора в развитии УМ и проводится поиск вероятных генов-кандидатов.

Несмотря на то, что большая часть описанных случаев семейной УМ не была ассоциирована с синдромальной патологией, частота УМ возрастает среди ряда наследственных синдромов. В 1937 г. появляется первая публикация, посвященная описанию клинического наблюдения – манифестации УМ у пациента с нейрофиброматозом (болезнью Реклингхаузена) [8, 15]. Кумулятивный анализ последующих немногочисленных научных работ показал доминирование женского пола и периферического типа нейрофиброматоза в случае диагностирования УМ у больных с болезнью Реклингхаузена.

Другим фактоматозом, при котором возрастает риск развития УМ, является синдром Горлина (синдром базально-клеточных невусов), или «пятый фактоматоз», симптомокомплекс, характеризующийся поражением кожи, мышц, скелета и глаз, а также повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗН), прежде всего, кожи и центральной нервной системы. Впервые описанная Kedem et al. в 1970 г. УМ в составе синдрома является крайне редким его проявлением [8, 16].

Возрастает частота УМ при наследственных формах МК и слизистых оболочек. Описаны случаи УМ в составе синдрома множественных атипичных невусов и меланомы (так называемый FAMMM-синдром, familial atypical mole and melanoma syndrome) [17], фенотипического проявления герминальных мутаций в гене *CDKN2A*, ответственном за 20–40 % семейных форм МК и около 1 % наследственно обусловленной УМ [17, 18]. В 1000 раз возрастает риск развития УМ у пациентов с другим редким и тяжелым наследственным заболеванием, поражающим покровный эпителий, – пигментной ксеродермой [19].

Ряд исследований, посвященных сочетанию УМ с РМЖ, позволил рассматривать ген *BRCA2* как один из генов-кандидатов, герминальные мутации в котором определяют повышенный риск развития УМ [1]. В среднем частота наследуемых патогенных вариантов в гене *BRCA2*, ответственном за синдром наследственного рака молочной железы и рака яичников, в различных выборках с семейным накоплением УВ и РМЖ составляет от 2 до 5 % [20].

Шведскими учеными при анализе трех семей с множественными случаями УМ и МК и отсутствием наследуемых мутаций в генах *CDKN2A*, *CDK4*, *BRCA1* и *BRCA2* был выделен локус 9q21.32 на длинном плече 9 хромосомы. Однако попытки картировать гены-кандидаты, расположенные в данном регионе, не увенчались успехом [21].

Одним из признаков наследственных форм ЗН является наличие у пациента первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН). Сочетание УМ с другими ЗН, в частности с мезотелиомой, стало предметом изучения с 1970 г., когда появились первые публикации [22]. Часть таких работ посвящена случаям злокачественной мезотелиомы с семейным накоплением различных ЗН. Молекулярно-диагностический поиск в таких семьях позволил выделить новый наследственный синдром, обусловленный герминальными мутациями в гене *BAP1*.

BAP1-ассоциированный наследственный синдром, на долю которого приходится 3–4 % от всех случаев УМ [22], характеризуется специфическими кожными проявлениями – атипичными невусами Шпица и повышенным риском развития ряда ЗН: УМ, злокачественной мезотелиомы, МК, светлоклеточного рака почки и базально-клеточного рака, а также ПМЗН. Частота проявления заболевания у носителей герминальных мутаций в гене *BAP1* стремится к 85 %, по данным разных авторов, и позволяет отнести данный синдром в группу высокопенетрантных состояний [22–24]. Как и для большинства наследственно обусловленных заболеваний, для *BAP1*-ассоциированного наследственного синдрома характерен более молодой средний возраст манифестации ЗН по сравнению с

Таблица 2

Наследственные синдромы, ассоциированные с УМ

Синдром	Ген	Тип наследования	Частота	Другие ЗН, в составе синдрома
Нейрофиброматоз	<i>NF1</i>	Аутосомно-доминантный (АД)		Нейрофибросаркомы, опухоли ЦНС
Синдром Горлина	<i>PTCH1, PTCH2, SUFU</i>	АД		Базально-клеточный рак кожи, опухоли ЦНС, рак яичников (РЯ)
FAMMM-синдром	<i>CDKN2A</i>	АД	1 %	МК и слизистых оболочек, рак поджелудочной железы
Пигментная ксеродерма	<i>XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG</i>	Аутосомно-рецессивный (АР)		Базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, МК, ангио- и фибросаркомы
Наследственный РМЖ и/или РЯ	<i>BRCA1, BRCA2</i>	АД	2–5 %	РМЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка
<i>BAP1</i> -ассоциированный синдром	<i>BAP1</i>	АД	3–4 %	Злокачественная мезотелиома, МК, светлоклеточный рак почки, базально-клеточный рак
Синдром Ли–Фраумени/Ли–Фраумени-подобный синдром 9q21.32	<i>TP53, CHEK2, BRCA2</i>	АД		Остеогенные и мягкотканые саркомы, РМЖ, аденокарциномы, опухоли ЦНС, гемобласты

общей популяцией. УМ, являясь самой частой опухолью в составе синдрома, встречается примерно в 30 % случаев, имеет более агрессивное течение с высоким риском метастазирования, что определяет худшую выживаемость таких пациентов [22]. Специфического лечения для данного синдрома на сегодняшний день не разработано в связи с относительно «молодым» возрастом его открытия. Наблюдение за пациентами включает в себя ежегодный расширенный осмотр офтальмоонкологом начиная с 11-летнего возраста, консультации дерматолога и ежегодное УЗИ почек и брюшинного пространства с 20 лет. Скрининговых мероприятий для своевременной диагностики злокачественной мезотелиомы нет, в качестве альтернативы может быть рассмотрено МРТ брюшной полости с оценкой состояния брюшины и плевры, если данное исследование назначено онкологом для исключения специфического поражения почек [23, 24].

Наследственно обусловленная УМ может являться составной частью других редких, фенотипически и генетически гетерогенных, синдрома Ли–Фраумени (СЛФ) и Ли–Фраумени-подобного синдрома (ЛФПС) [25]. Вслед за описанием герминальных мутаций в гене *TP53* как основного этиологического фактора СЛФ и ЛФПС [26] в начале 1990-х годов английские офтальмопатологи Jay и McCartney провели ретроспективный генеалогический анализ семьи, впервые описанной Silcock et al. в 1892 г., с прослеженностью от начала XIX века [27]. Для оценки статуса гена *TP53* было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) доступных образцов УМ пораженных членов семьи с целью оценки его экспрессии. Авторам удалось проследить 7 случаев

УМ в сочетании, по меньшей мере, в двух случаях с билатеральным РМЖ. ИГХ-исследование показало наличие мутантного типа гена *TP53* в двух пригодных для анализа образцах УМ. Резюмируя полученные результаты, Jay и McCartney предположили, что данная семья может служить одним из ранних примеров синдрома Ли–Фраумени, впервые описанного клиницистами Фредериком Ли и Джозефом Фраумени-младшим в 1969 г. [25]. Наследуемые мутации в гене *TP53* являются основной, но не единственной причиной СЛФ и ЛФПС. Молекулярно-генетические перестройки в генах *CHEK2* и *BRCA2* также задействованы в канцерогенезе при данных синдромах, а частота выявления герминальных мутаций в этих генах возрастает при неизменном статусе гена *TP53*. В табл. 2 представлена сводная информация о наследственных синдромах, ассоциированных с УМ.

В зависимости от синдромальной принадлежности характерные признаки наследственной УМ могут меняться, при этом остаются такие общие черты:

- составляет 2–5 % от всех вновь диагностированных случаев УМ;
- является полигенным заболеванием со средней пенетрантностью (в пораженных семьях встречается не более 2–3 случаев);
- характеризуется более молодым возрастом манифестации заболевания по сравнению с общей популяцией (в среднем 40 лет к общепопуляционным 60 годам);
- отмечается тенденция к двустороннему и мультифокальному поражению увеального тракта;
- встречается в составе ПМЗН;

– наличие отягощенного семейного анамнеза у больного УМ (в зависимости от синдромальной патологии наблюдается накопление различных онкологических заболеваний).

Независимо от наследственной природы УМ, по опубликованным данным объединенной рабочей группы по изучению УМ (COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study Group)), риск вторых и последующих опухолей у пациентов с УМ составляет 7,7 % после 5 лет от момента постановки диагноза и 14,9 % – к 10 годам [28]. Самыми частыми ЗН являются: рак предстательной железы у мужчин (в 23 % случаев) и РМЖ у женщин (17 %). Достоверных данных о повышении риска развития вторых первичных опухолей у пациентов с УМ после прохождения лучевой терапии в плане комплексного лечения не получено [28].

Клинический случай

Пациентка Л., 62 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в феврале 2016 г. с диагнозом направления: Меланома хориоидеи правого глаза. Состояние после энуклеации правого глаза в 2015 г. Заболевание манифестировало в августе 2015 г. и проявилось полной потерей зрения с пораженной стороны. При обследовании диагностировано злокачественное поражение сетчатки правого глаза – увеальная смешанно-клеточная пигментная меланома, узловой типа роста, с инвазией цилиарного тела и частичной отслойкой сетчатки опухолевой тканью. По месту жительства было проведено хирургическое лечение в объеме энуклеации правого глаза.

При контрольном плановом обследовании в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России через 6 мес от момента постановки диагноза выявлено прогрессирование основного заболевания с метастатическим поражением печени. После

проведения первой линии химиотерапии (ХТ) паклитакселем в монорежиме отмечался дальнейший рост очагов в печени. Стабилизации процесса удалось добиться после второй линии полихимиотерапевтического лечения (ПХТ) гемцитабином и треоосульфамом. По решению консилиума в плане последующего комплексного лечения пациентке в июне 2016 г. выполнена трансартериальная химиоэмболизация (ХЭ) печени (карбоплатин + липиодол). От предложенной повторной ХЭ, а также от продолжения ПХТ больная отказалась. Связь с пациенткой поддерживается. В марте 2017 г. больная жива, самочувствие удовлетворительное, от диагностических мероприятий отказывается.

Учитывая онкологически отягощенный семейный анамнез, больная была направлена на медико-генетическое консультирование (МГК) в лабораторию клинической онкогенетики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При сборе семейного анамнеза отмечено, что сестра пациентки, 73 лет, перенесла лечение по поводу увеальной меланомы левого глаза в возрасте 63 лет, а 67-летний брат больной оперирован в связи с раком почки в возрасте 52 лет (рис. 1). Также в семье наблюдались случаи рака поджелудочной железы и женских половых органов по линии отца. Принимая во внимание семейный анамнез, клинко-диагностические данные для исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания на первом этапе было выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью поиска герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2. В результате ДНК-тестирования в 5 экзоне гена CHEK2 выявлена герминальная миссенс-мутация с.470Т/С (р. Ile157Thr) в гетерозиготном состоянии, зарегистрированная в международной базе данных dbSNP (rs17879961) как клинически значимый патогенный вариант [29].

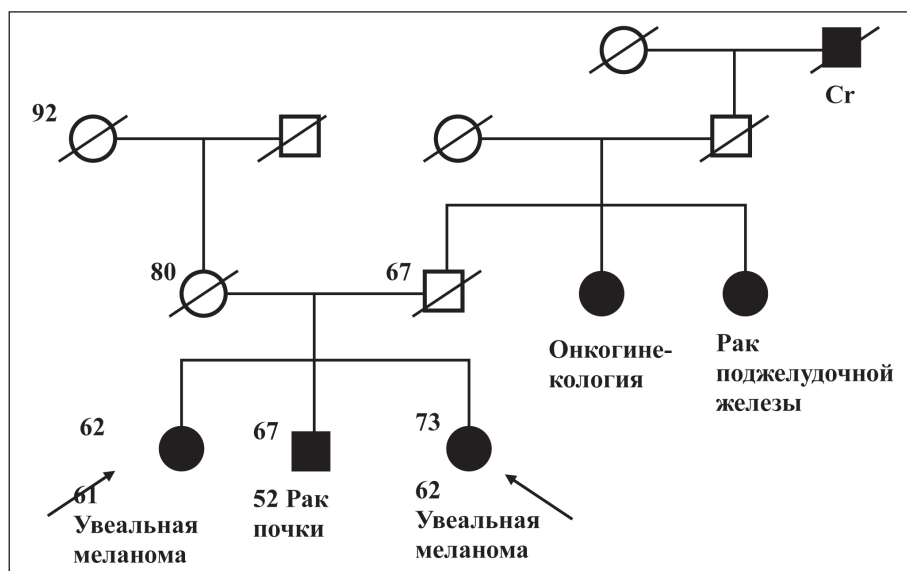


Рис. 1. Родословная пациентки Л.

Обсуждение

Представленное наблюдение является редким клиническим случаем семейной формы УМ и показательным с точки зрения дифференциального клинико-генетического диагноза. Учитывая отягощенный онкологический анамнез, на основании литературных данных о природе наследственно обусловленной УМ больной было выполнено ДНК-тестирование выбранных для анализа генов-кандидатов – *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*. Выявленная патогенная мутация в гене *CHEK2* ранее описана как возможная причина СЛФ и ЛФПС [30, 31]. В одном из исследований с целью оценки вклада герминальных мутаций в гене *CHEK2* в патогенез СЛФ Bell et al. представили четыре клинических наблюдения классического варианта данного синдрома [32]. Предварительный анализ показал отсутствие герминальных мутаций в гене *TP53* у всех пациентов. Наследуемые мутации в гене *CHEK2* были выявлены у всех больных, миссенс-вариант в 157 кодоне (подтвержденный в представленном нами клиническом наблюдении) был диагностирован в одном случае у пробанда с ПМЗН: колоректальным раком и билатеральной УМ, – что позволило авторам отнести герминальные мутации в гене *CHEK2* к возможным причинам развития СЛФ у пациентов.

Современные критерии для постановки классического диагноза СЛФ и ЛФПС, предложенные Birch в 1994 г. [33] и дополненные Eeles годом позже [34], а также критерии Chompret для *TP53*-тестирования [35] не позволяют нам с учетом

клинико-анамнестических данных говорить о наличии у пациентки данных синдромов, несмотря на выявленную мутацию в гене *CHEK2*, описанную Bell в рассмотренной выше статье как причину для СЛФ. Однако, учитывая крайне высокую фенотипическую и генетическую гетерогенность, вариабельную пенетрантность и экспрессивность обоих синдромов, а также популяционные различия для исключения данного диагноза, необходимы дальнейшее наблюдение за такими пациентами, расширение выборки больных и изучение данного вопроса с учетом указанных особенностей и СЛФ, и ЛФПС.

Другой патологией, которую мы не можем исключить у нашей больной, с учетом семейного накопления, является *VAP1* ассоциированный синдром, который был описан гораздо позже представленных Bell результатов в 1999 г. К сожалению, нам не удалось выполнить *VAP1*-генотипирование ввиду отказа пациентки от дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Увеальная меланома, являясь редким онкологическим заболеванием и еще реже наследственно обусловленным, остается до сих пор малоизученной. Для полноты понимания молекулярно-биологической природы этого заболевания необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с расширением выборки больных и привлечением возможностей современных методов ДНК-диагностики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-35-00107).

ЛИТЕРАТУРА

1. Harbour J.W. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Mar; 25 (2): 171–81. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00979.x.
2. Helgadottir H., Hoio V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016 Sep 6; 9: 147–55. doi: 10.2147/TACG.S69210.
3. Nichols E.E., Richmond A., Daniels B. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin Ophthalmol.* 2016; 31 (4): 304–9. doi: 10.3109/08820538.2016.1154175.
4. Singh A.D., Rennie I.G., Seregard S., Giblin M., McKenzie J. Sunlight Exposure and Pathogenesis of Uveal Melanoma. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 (4): 419–28.
5. Decatur C.L., Ong E., Garg N., Anbunathan H., Bowcock A.M., Field M.G., Harbour J.W. Driver Mutations in Uveal Melanoma: Associations With Gene Expression Profile and Patient Outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul 1; 134 (7): 728–33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0903.
6. Field M.G., Harbour J.W. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 May; 25 (3): 234–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051.
7. Harbour J.W., Chao D.L. A Molecular Revolution In Uveal Melanoma: Implications For Patient Care And Targeted Therapy *Ophthalmology.* 2014 Jun; 121(6): 12818. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.014.
8. Houlston R.S., Damato B.E. Genetic predisposition to ocular melanoma. *Eye (Lond).* 1999; 13 (Pt 1): 43–6.
9. Silcock A.Q., Lond T.P.S. Hereditary sarcoma of the eyeball. *Trans Pathol Soc Lond.* 1892; 43: 140–1.
10. Canning C.R., Hungerford D.G. Familial uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72: 241–243.
11. Barker-Griffith A.E., Streten B.W. Familial uveal melanoma: a report of four cases in two families and literature review. *Can J Ophthalmol.* 2004 Jun; 39 (4): 403–8.
12. Kodjikian L., Nguyen K., Lumbroso L., Gauthier-Villars M., Chauvel P., Plauchu H., Sterkers M., Devouassoux M., Grange J. Familial uveal melanoma: a report on two families and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Aug; 81 (4): 389–95.
13. Singh A.D., Wang Ming X., Donoso L.A., Shields C.L., De Potter P., Shields J.A., Elston R.C., Fijal B. Familial Uveal Melanoma, III. Is the Occurrence of Familial Uveal Melanoma Coincidental? *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep; 114 (9): 1101–4.
14. Singh A.D., Schoenfield L.A., Bastian B.C., Aziz H.A., Marino M.J., Biscotti Ch.V. Congenital uveal melanoma? *Surv Ophthalmol.* 2016 Jan-Feb; 61 (1): 59–64. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.005.
15. Specht C.S., Smith T.W. Uveal Malignant Melanoma and von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Cancer.* 1988 August 15; 62: 812–817.
16. Kedem A., Even-Paz Z., Freund M. Basal cell nevus syndrome associated with malignant melanoma of the iris. *Dermatologica.* 1970; 140: 99–106.
17. Buecher B., Gauthier-Villars M., Desjardins L., Lumbroso-Le Rouic L., Levy C., De Pauw A., Bombled J., Tirapo C., Houdayer C., Bressac-de Paillerets B., Stoppa-Lyonnet D. Contribution of CDKN2A/P16INK4A, P14ARF, CDK4 and BRCA1/2 germline mutations in individuals with suspected genetic predisposition to uveal melanoma. *Fam Cancer.* 2010 Dec; 9 (4): 663–7. doi: 10.1007/s10689-010-9379-9.
18. Abdel-Rahman M.H., Pilarski R., Ezzat S., Sexton J., Davidorf F.H. Cancer family history characterization in an unselected cohort of 121 patients with uveal melanoma. *Fam Cancer.* 2010 Sep; 9 (3): 431–8. doi: 10.1007/s10689-010-9328-7.
19. Kraemer K.H., Lee M.M., Andrews A.D., Lambert W.C. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994 Aug; 130 (8): 1018–21.
20. Scott R.J., Vajdic C.M., Armstrong B.K., Ainsworth C.J., Meldrum C.J., Aitken J.F., Krickler A. BRCA2 mutations in a population-based series of patients with ocular melanoma. *Int J Cancer.* 2002 Nov 10; 102 (2): 188–91.
21. Jonsson G., Bendahl P., Sandberg T., Kurbasic A., Staaf J., Sunde L., Cruger D.G., Ingvar C., Olsson H., Borg A. Mapping of a Novel Ocular and Cutaneous Malignant Melanoma Susceptibility Locus to Chromosome 9q21.32. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 21; 97 (18): 1377–82.

22. Klebe S., Driml J., Nasu M., Pastorino S., Zangiabadi A., Henderson D., Carbone M. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. *Biomark Res.* 2015 Jul 2; 3: 14. doi: 10.1186/s40364-015-0040-5.
23. Pilarski R., Rai K., Cebulla C., Abdel Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [updated 2016 Oct 13; cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611>.
24. Raia K., Pilarskia R., Cebullab C.M., Abdel-Rahmana M.H. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet.* 2016 Mar; 89 (3): 285–94. doi: 10.1111/cge.12630.
25. Li F.P., Frumeni J.F.Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969 Oct; 71 (4): 747–52.
26. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F.Jr., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990 Nov 30; 250 (4985): 1233–8.
27. Jay M., McCartney A.C. Familial Malignant Melanoma of the Uvea and ~53: A Victorian Detective Story. *Surv Ophthalmol.* 1993 May-Jun; 37 (6): 457–62.
28. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J., Caldwell R., Cumming K., Earle J.D., Hawkins B.S., Hayman J.A., Jaiyesimi I., Kirkwood J.M., Koh W.J., Robertson D.M., Shaw J.M., Straatsma B.R., Thoma J.; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Second Primary Cancers After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2005 May; 123 (5): 601–4.
29. dbSNP [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
30. Evans D.G., Birch J.M., Narod S.A. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *J Med Genet.* 2008 Jan; 45 (1): 63–4. doi: 10.1136/jmg.2007.054700.
31. Ruijs M.W., Broeks A., Menko F.H., Ausems M.G., Wagner A., Oldenburg R., Meijers-Heijboer H., van't Veer L.J., Verhoef S. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hered Cancer Clin Pract.* 2009 Feb 17; 7 (1): 4. doi: 10.1186/1897-4287-7-4.
32. Bell D.W., Varley J.M., Szydlowski T.E., Kang D.H., Wahrer D.C.R., Shannon K.E., Lubratovich M., Verselis S.J., Isselbacher K.J., Fraumeni J.F., Birch J.M., Li F.P., Garber J.E., Haber D.A. Heterozygous Germ Line hCHK2 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *Science.* 1999 Dec 24; 286 (5449): 2528–31.
33. Birch J.M. Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer.* 1994; 30A (13): 1935–41.
34. Eeles R.A. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv.* 1995; 25: 101–24.
35. Tinat J., Bougeard G., Baert-Desurmont S., Vasseur S., Martin C., Bouvignies E., Caron O., Bressac-de Paillerets B., Berthet P., Dugast C., Bonaïti-Pellié C., Stoppa-Lyonnet D., Frébourg T.J. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10; 27 (26): e108–9; author reply e110. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7967.

Поступила 31.03.18
Принята в печать 10.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семьянихина Александра Владимировна, врач-онколог лаборатории клинической онкогенетики, НИИ КО «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: alexandra_silina@mail.ru. SPIN-код: 1751-7909.

Филиппова Маргарита Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики, НИИ КО «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fimargarita@yandex.ru. SPIN-код: 1927-6110.

Архипова Оксана Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики, НИИ КО «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: arhipova-69@bk.ru.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики, НИИ КО «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057. Author ID: 6603827727.

HEREDITARY UVEAL MELANOMA: A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

A.V. Semyanikhina, M.G. Filippova, O.N. Arkhipova, L.N. Lyubchenko

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

23, Kashirskoye shosse, Moscow-115478, Russia. E-mail: alexandra_silina@mail.ru

Abstract

Uveal melanoma (UM) is the most common primary intra-ocular malignancy. Uveal melanoma is distinct from other subtypes of melanoma by its molecular and genetic characteristics. Somatic mutations in UM tumor involve genes, such as *BAP1*, *EIF1AX*, *GNA11*, *GNAQ* and *SF3B1*, that determine the biology and behavior of a tumor and appear to be predictors of disease. In 25 % of cases, the development of UM is associated with hereditary diseases and can be caused by germline mutations in genes that are responsible for a particular syndrome. Several such syndromes (*BAP1*-associated syndrome, FAMMM-syndrome, Li-Fraumeni syndrome and etc.) have been identified. In this article we analyze the modern concept of the nature of hereditary UM and present the case of hereditary UM.

Key words: uveal melanoma, hereditary syndromes, *CHEK2* gene, Li-Fraumeni-like syndrome.

REFERENCES

1. Harbour J.W. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Mar; 25 (2): 171–81. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00979.x.
2. Helgadottir H., Hoio V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016 Sep 6; 9: 147–55. doi: 10.2147/TACG.S69210.
3. Nichols E.E., Richmond A., Daniels B. Tumor Characteristics, Genetics, Management, and the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Semin Ophthalmol.* 2016; 31 (4): 304–9. doi: 10.3109/08820538.2016.1154175.
4. Singh A.D., Rennie I.G., Seregard S., Giblin M., McKenzie J. Sunlight Exposure and Pathogenesis of Uveal Melanoma. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 (4): 419–28.
5. Decatur C.L., Ong E., Garg N., Anbunathan H., Bowcock A.M., Field M.G., Harbour J.W. Driver Mutations in Uveal Melanoma: Associations With Gene Expression Profile and Patient Outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jul 1; 134 (7): 728–33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0903.
6. Field M.G., Harbour J.W. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 May; 25 (3): 234–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051.
7. Harbour J.W., Chao D.L. A Molecular Revolution In Uveal Melanoma: Implications For Patient Care And Targeted Therapy Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2014 Jun; 121(6): 12818. doi: 10.1016/j.optha.2013.12.014.
8. Houlston R.S., Damato B.E. Genetic predisposition to ocular melanoma. *Eye (Lond).* 1999; 13 (Pt 1): 43–6.
9. Silcock A.Q., Lond T.P.S. Hereditary sarcoma of the eyeball. *Trans Pathol Soc Lond.* 1892; 43: 140–1.
10. Canning C.R., Hungerford D.G. Familial uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72: 241–243.
11. Barker-Griffith A.E., Streeten B.W. Familial uveal melanoma: a report of four cases in two families and literature review. *Can J Ophthalmol.* 2004 Jun; 39 (4): 403–8.
12. Kodjikian L., Nguyen K., Lumbroso L., Gauthier-Villars M., Chauvel P., Plauchu H., Sterkers M., Devouassoux M., Grange J. Familial uveal melanoma: a report on two families and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Aug; 81 (4): 389–95.
13. Singh A.D., Wang Ming X., Donoso L.A., Shields C.L., De Potter P., Shields J.A., Elston R.C., Fijal B. Familial Uveal Melanoma, III. Is the Occurrence of Familial Uveal Melanoma Coincidental? *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep; 114 (9): 1101–4.
14. Singh A.D., Schoenfeld L.A., Bastian B.C., Aziz H.A., Marino M.J., Biscotti Ch.V. Congenital uveal melanoma? *Surv Ophthalmol.* 2016 Jan-Feb; 61 (1): 59–64. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.005.
15. Specht C.S., Smith T.W. Uveal Malignant Melanoma and von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Cancer.* 1988 August 15; 62: 812–817.
16. Kedem A., Even-Paz Z., Freund M. Basal cell nevus syndrome associated with malignant melanoma of the iris. *Dermatologica.* 1970; 140: 99–106.
17. Buecher B., Gauthier-Villars M., Desjardins L., Lumbroso-Le Rouic L., Levy C., De Pauw A., Bombléd J., Tirapo C., Houdayer C., Bressac-de Paillerets B., Stoppa-Lyonnet D. Contribution of CDKN2A/P16INK4A, P14ARF, CDK4 and BRCA1/2 germline mutations in individuals with suspected genetic predisposition to uveal melanoma. *Fam Cancer.* 2010 Dec; 9 (4): 663–7. doi: 10.1007/s10689-010-9379-9.
18. Abdel-Rahman M.H., Pilarski R., Ezzat S., Sexton J., Davidorf F.H. Cancer family history characterization in an unselected cohort of 121 patients with uveal melanoma. *Fam Cancer.* 2010 Sep; 9 (3): 431–8. doi: 10.1007/s10689-010-9328-7.
19. Kraemer K.H., Lee M.M., Andrews A.D., Lambert W.C. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994 Aug; 130 (8): 1018–21.
20. Scott R.J., Vajdic C.M., Armstrong B.K., Ainsworth C.J., Meldrum C.J., Aitken J.F., Krickler A. BRCA2 mutations in a population-based series of patients with ocular melanoma. *Int J Cancer.* 2002 Nov 10; 102 (2): 188–91.
21. Jonsson G., Bendahl P., Sandberg T., Kurbasic A., Staaf J., Sunde L., Cruger D.G., Ingvar C., Olsson H., Borg A. Mapping of a Novel Ocular and Cutaneous Malignant Melanoma Susceptibility Locus to Chromosome 9q21.32. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 21; 97 (18): 1377–82.
22. Klebe S., Driml J., Nasu M., Pastorino S., Zangiabadi A., Henderson D., Carbone M. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature. *Biomark Res.* 2015 Jul 2; 3: 14. doi: 10.1186/s40364-015-0040-5.
23. Pilarski R., Rai K., Cebulla C., Abdel Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [updated 2016 Oct 13; cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390611>.
24. Raia K., Pilarskia R., Cebullab C.M., Abdel-Rahmana M.H. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet.* 2016 Mar; 89 (3): 285–94. doi: 10.1111/cge.12630.
25. Li F.P., Frumeni J.F.Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969 Oct; 71 (4): 747–52.
26. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F.Jr., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990 Nov 30; 250 (4985): 1233–8.
27. Jay M., McCartney A.C. Familial Malignant Melanoma of the Uvea and ~53: A Victorian Detective Story. *Surv Ophthalmol.* 1993 May-Jun; 37 (6): 457–62.
28. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J., Caldwell R., Cumming K., Earle J.D., Hawkins B.S., Hayman J.A., Jaiyesimi I., Kirkwood J.M., Koh W.J., Robertson D.M., Shaw J.M., Straatsma B.R., Thoma J.; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Second Primary Cancers After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2005 May; 123 (5): 601–4.
29. dbSNP [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
30. Evans D.G., Birch J.M., Narod S.A. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? *J Med Genet.* 2008 Jan; 45 (1): 63–4. doi: 10.1136/jmg.2007.054700.
31. Ruijs M.W., Broeks A., Menko F.H., Ausems M.G., Wagner A., Oldenburg R., Meijers-Heijboer H., van't Veer L.J., Verhoef S. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hered Cancer Clin Pract.* 2009 Feb 17; 7 (1): 4. doi: 10.1186/1897-4287-7-4.
32. Bell D.W., Varley J.M., Szlydo T.E., Kang D.H., Wahrer D.C.R., Shannon K.E., Lubratovich M., Verselis S.J., Isselbacher K.J., Fraumeni J.F., Birch J.M., Li F.P., Garber J.E., Haber D.A. Heterozygous Germ Line hCHK2 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *Science.* 1999 Dec 24; 286 (5449): 2528–31.
33. Birch J.M. Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer.* 1994; 30A (13): 1935–41.
34. Eeles R.A. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv.* 1995; 25: 101–24.
35. Tinat J., Bougeard G., Baert-Desurmont S., Vasseur S., Martin C., Bouvignies E., Caron O., Bressac-de Paillerets B., Berthet P., Dugast C., Bonaiti-Pellié C., Stoppa-Lyonnet D., Frébourg T.J. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10; 27 (26): e108–9; author reply e110. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7967.

Received 31.03.18
Accepted 10.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Semyanikhina, MD, Laboratory of Clinical Oncogenetics, Scientific and Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: alexandra_silina@mail.ru.

Margarita G. Filippova, MD, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical Oncogenetics, Scientific and Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: fimargarita@yandex.ru.

Oxana N. Arkhipova, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Oncogenetics, Scientific and Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: arhipova-69@bk.ru.

Liudmila N. Lyubchenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Clinical Oncogenetics, Scientific and Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: clingen@mail.ru. Author ID: 6603827727.

Для цитирования: Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморadioтерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 89–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.

For citation: Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Termoradiotherapy in multimodality treatment of rectal cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 89–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Д.А. Стародубцева, Ж.А. Старцева, С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев

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

Аннотация

В современной клинической онкологии основной задачей лечения больных раком прямой кишки является достижение полного выздоровления с сохранением функции управляемой дефекации, в связи с чем активно развиваются лечебные технологии, позволяющие сочетать сфинктерсохраняющие операции с использованием неоадьювантных режимов лучевой терапии. При этом в литературе продолжают дискуссии об эффективности радиосенсибилизации с включением химических и физических компонентов, одним из которых является локальная гипертермия. В настоящем обзоре представлен мировой опыт лечения больных раком прямой кишки с использованием локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией. Обсуждается большое разнообразие методик, а также установок для проведения процедуры. Необходимо отметить, что до конца не решена проблема отбора больных раком прямой кишки для проведения термoxимioradioтерапии и выбора оптимального объема облучения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, предоперационная лучевая терапия, локальная гипертермия.

В последние годы наблюдается устойчивая мировая тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки (РПК), что, несомненно, ведет к увеличению смертности больных с данной нозологией. Логической заболеваемости и смертности зарегистрированы и в Российской Федерации, в 2016 г. численность больных раком прямой кишки составила 105,6 на 100 тыс. населения, что на 44 % больше по сравнению с 2005 г. Важно отметить, что до 35 % пациентов обращаются за медицинской помощью с диагностированным РПК III–IV стадий, что негативно сказывается на результатах лечения. Если при начальных стадиях заболевания наблюдаются достаточно высокие показатели 5-летней выживаемости, достигающие 80–90 %, то при местнораспространенных формах они остаются крайне неудовлетворительными, не превышая 20–30 % [2, 3].

Особого внимания заслуживают опухоли, поражающие нижеампулярный отдел прямой кишки, на долю которых приходится до 44,7 % всех случаев РПК. На протяжении длительного периода при данной локализации опухолевого процесса методом выбора являлись сфинктеросохраняющие

хирургические операции [3, 4], что значительно ухудшало качество жизни и социальную адаптацию пациентов, даже при полном излечении.

Основной задачей лечения больных раком прямой кишки в современной клинической онкологии является не только полное выздоровление, но и сохранение функции управляемой дефекации, в связи с чем в последние годы активно разрабатываются и внедряются комбинированные методы лечения с использованием сфинктерсохраняющих хирургических технологий, неоадьювантных режимов лучевой и лекарственной терапии [5–8]. В клинической практике чаще всего предпочтение отдается предоперационному курсу лучевой терапии. В 1988 г. Европейская кооперативная группа по изучению рака желудка и толстой кишки (EORTC) опубликовала результаты применения неоадьювантной лучевой терапии в СОД 34,5 Гр облучения за 15 фракций в сравнении с хирургическим лечением. Хотя при этом не отмечено влияния на выживаемость, но отсутствие местного рецидива чаще проявлялось в группе больных, получавших неоадьювантную терапию, – 86 против 72 % соответственно ($p=0,003$) [5]. В итоге крупнофракцион-

ная лучевая или химиолучевая терапия включена во многие клинические рекомендации по лечению местнораспространенных форм рака прямой кишки. Благодаря своей способности девитализировать опухолевые клетки лучевая терапия короткого курса сокращает вероятность диссеминации клеток во время выполнения оперативного вмешательства и тем самым значительно снижает число рецидивов, не влияя на общую выживаемость. Альтернативной методикой предоперационного облучения является применение пролонгированного курса лучевой терапии, преимуществом которой является уменьшение размеров первичной опухоли, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций [9].

Стремление улучшить качество жизни пациентов привело исследователей к поиску методов, позволяющих повысить эффективность комбинированного лечения больных раком прямой кишки. В этой связи чрезвычайно актуальной остается проблема поиска методов усиления местного воздействия с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально щадящего лечения. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем возрастает риск возникновения послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза, некроза дистального отдела низведенной кишки, гнойно-септических осложнений [10].

В мировой литературе активно обсуждается вопрос о применении как химических, так и физических радиомодификаторов, позволяющих усилить лучевое воздействие без увеличения суммарной очаговой дозы. Однако в настоящее время не существует общепризнанных рекомендаций по выбору радиомодификатора или их комбинации при проведении предоперационной лучевой терапии. Действуя на клеточном уровне, радиомодификаторы повышают оксигенацию пула гипоксических клеток, переводят клетки опухоли в радиочувствительные фазы клеточного цикла, подавляют репарацию потенциально летальных постлучевых повреждений [11, 12]. Одним из универсальных радиомодификаторов является локальная гипертермия.

Проведен ряд исследований, подтверждающих эффективность повреждающего действия лучевой и химиотерапии при дополнительном использовании локальной гипертермии на опухоли различных локализаций, в том числе и прямой кишки [13–17]. Самостоятельное применение локальной гипертермии (ЛГ), хотя и оказывает определенное повреждающее действие на опухолевые ткани, но вызывает, как правило, непродолжительный эффект и поэтому в клинических условиях используется как адъювант лучевой или лекарственной противоопухолевой терапии. В мире накоплен определенный опыт ис-

пользования локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией для лечения больных РПК. Однако единых подходов пока не предложено, отмечается большое разнообразие методик, а также установок для проведения процедуры.

Одно из первых исследований, посвященных использованию локальной гипертермии в качестве радиомодификатора, было представлено на 18-м Национальном конгрессе Итальянской ассоциации лучевой терапии в онкологии (AIRO). Показан отчет лечения 13 пациентов, страдающих местнораспространенным раком анального канала, прошедших курс лучевой терапии, а также химиотерапии в сочетании с локальной гипертермией. Уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составил 54 % [19].

Сопоставимые результаты были получены в Японии: в 2015 г. H.Shoji et al. опубликовали результаты лечения 51 больного РПК, которые получали неоадьювантную лучевую терапию в стандартном режиме до СОД 50,0 Гр, на фоне приема капецитабина в суточной дозе 1700 мг/м². Гипертермия выполнялась на аппарате Thermotron-RF 1 раз в неделю в течение 5 нед, продолжительность процедуры составляла 50 мин. При оценке непосредственных результатов лечения установлено, что полная регрессия опухоли была получена у 15,7 % больных. Анализ отдаленных результатов показал, что наблюдалось статистически значимое снижение частоты местных рецидивов опухоли [20]. Позднее авторами было опубликовано не менее интересное наблюдение. При изменении режима локальной гипертермии (5 раз в течение 50 мин на протяжении 1 нед) у 6 % больных наблюдался полный клинический ответ, хирургическое лечение не проводилось. В 16,3 % случаев у оперированных пациентов при морфологическом исследовании операционного материала была зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли [21].

Стоит отметить, что проблема отбора контингента больных РПК для терморадикотерапии, выбора оптимального режима и объема облучения остается весьма сложной и до конца не решенной. Немецкое исследование, проведенное с 2007 по 2010 г., позволило разработать критерии включения больных в протокол использования локальной гипертермии. Было показано, что применение ЛГ при опухолях, расположенных на расстоянии 0–8 см от Z-линии до начала лечения, позволило выполнить сфинктерсохраняющие операции в 57 % случаев, по сравнению с 35 % – в контрольной группе больных, не получавших ЛГ ($p=0,077$). Сравнивая показатели общей и безрецидивной выживаемости, авторы пришли к выводу, что использование локальной гипертермии в качестве радиомодифицирующего агента позволяет добиться высоких результатов в лечении больных местнораспространенным РПК. Общая выживаемость, при

пятилетнем наблюдении составила 88 %, против 76 % – в контрольной группе ($p=0,08$) [22].

В литературе большое внимание уделяется и другому не менее важному показателю эффективности лечения – качеству жизни радикально пролеченных пациентов. В 2006 г. группа немецких онкологов провела оценку качества жизни больных РПК, получивших адъювантное химиолучевое лечение в сочетании с локальной гипертермией. Исследуемая группа включала 69 пациентов (50,4 % от общего числа больных). Результаты не показали статистически значимых различий в индексе GIQLI между пациентами, получавшими неоадъювантную химиолучевую терапию с гипертермией и без ЛГ, в любой момент времени. Наблюдались равнозначные подобные эффекты на желудочно-кишечный тракт [23].

Большой интерес вызывает ряд отечественных публикаций, посвященных изучению роли локальной гипертермии в комбинированном лечении больных РПК. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина проведены исследования, посвященные оценке эффективности применения полирадиомодификации при комбинированном лечении рака прямой кишки. В частности, авторами разработана программа последовательного использования нескольких радиомодификаторов разнонаправленного действия. При этом предоперационное лучевое воздействие этим пациентам проводили 3 раза в неделю с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в дозе $650 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в день. Локальную гипертермию выполняли непосредственно перед или после сеанса лучевой терапии в течение 60 мин при температуре 41–45°C на аппарате «Яхта-4». У 55,5 % больных были выполнены сфинктерсохраняющие операции, 33,3 % пациентов проведены комбинированные операции с резекцией соседних органов, инфильтрированных опухолью. В 15 (42,8 %) наблюдениях был отмечен лечебный патоморфоз III–IV степени [24, 25].

Хорошие результаты показала полирадиомодификация локальной гипертермией и электронно-акцепторного соединения с метронидазолом. В

рамках проспективного нерандомизированного исследования второй фазы 81 пациенту был проведен короткий курс неоадъювантной лучевой терапии с одновременным приемом капецитабина, внутрисполостной гипертермией и отсроченным хирургическим лечением. Схема отмечалась удовлетворительной переносимостью, токсические проявления наблюдались у 48,1 %, наиболее частым осложнением была рвота, возникшая у 32,5 % пациентов, связанная с токсичностью метронидазола. Однако ни в одном наблюдении не отмечено подобных явлений IV степени, у большинства больных зарегистрирована токсичность I степени. Сфинктерсохраняющие операции были выполнены в 96,3 % случаев. Суммарно у 47,5 % пациентов отмечался полный или практически полный морфологический ответ (III и IV степени по классификации O. Dworak), в том числе у 20,0 % зарегистрировано отсутствие опухолевой ткани в удаленном препарате. Полные морфологические ответы у пациентов, хирургическое лечение которым проводилось через 4–7 нед, зарегистрированы в 18,2 % случаев против 26,7 % среди больных, оперированных в интервале 8–10 нед после завершения предоперационного курса облучения и введения радиомодификаторов ($p=0,456$). Следует отметить, что не было выявлено разницы в частоте полных морфологических ответов между группами пациентов, которые получали или не получали ЛГ (23,3 % против 19,6 %; $p=0,78$). Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость – 85 % [26, 27]. Однако, вклад радиомодификаторов в регрессию опухоли остается неясным и нуждается в изучении в рандомизированных исследованиях.

Таким образом, в последние 20 лет достигнут существенный прогресс в лечении рака прямой кишки. Все описанные результаты подтверждают возможность применения локальной гипертермии как радиомодифицирующего агента лучевой терапии. Значительный клинический опыт подтверждает положительные результаты, что требует дальнейшего изучения метода в крупномасштабных многоцентровых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236.
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.J.; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb; 54 (1): 8–29.
4. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z., Kapadia A.S., Du X.L. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 573–580 doi: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
5. Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А., Троцкий А.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О. Результаты

хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Российский онкологический журнал. 2012; 3: 4–7.

6. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., Wolmark N., O'Connell M.J., Begovic M., Allmer C., Colangelo L., Smalley S.R., Haller D.G., Martenson J.A., Mayer R.J., Rich T.A., Ajani J.A., MacDonald J.S., Willeit C.G., Goldberg R.M. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis // J Clin Oncol. 2004 May 15; 22 (10): 1785–96. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
7. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2015 Sep; 46 (3): 219–36. doi: 10.1007/s12029-015-9739-7.
8. Perez K., Safran H., Sikov W., Vrees M., Klipfel A., Shah N., Schechter S., Oldenburg N., Pricolo V., Rosati K., Dipetrillo T. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. Am J Clin Oncol. 2017 Jun; 40 (3): 283–287. doi: 10.1097/COC.0000000000000149.

9. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Radiofrequency thermal treatment with chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Oncol Rep.* 2016 May; 35 (5): 2569–2575. doi: 10.3892/or.2016.4659/
10. Huguier M., Houry S., Barrier A. Local recurrence of cancer of rectum. *Am J Surgery.* 2001; 182 (5): 437–9.
11. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 6: 5–12.
12. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W., Zalutsky M.R., Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin – like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. *Cancer Res.* 2001; 61: 1548–54.
13. Palazzy M., Dall'Oglio S. Is deep hyperthermia added to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer. *Verona mono – institutional experience (2000–2006).* *Tumori.* 2008; 7: 151.
14. Gani C., Schroeder C., Heinrich V., Spillner P., Lamprecht U., Berger B., Zips D. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016. Vol. 32 (2). P. 187–192. doi: 10.3109/02656736.2015.1117661
15. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M., Lutgens L., Lammering G., van Mastrigt G.A., De Ruyscher D.K., Lambin P., van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD006269. doi: 10.1002/14651858.CD006269.pub2. Review.
16. Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 1008–1015.
17. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. *Radiat Res.* 2001; 155: 515–28.
18. Clifford L.K. The Orientation, Application and Efficacy Evaluation of Hyperthermia in Integrative Natural Therapies of Cancer. *Oncothermia J.* 2014; 10: 15–27.
19. Molu S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciali N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia* 2010; 26 (2): 108–17 doi: 10.3109/02656730903333958.
20. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Med.* 2015; 4 (6): 834–43. doi: 10.1002/cam4.431.
21. Shoji H., Motegi M., Takakusagi Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. *Oncol Rep.* 2017 Feb; 37 (2): 695–704. doi: 10.3892/or.2016.5300.
22. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia.* 2012; 28 (8): 707–14. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.
23. Schulze T., Wust P., Gellermann J., Hildebrandt B., Riess H., Felix R., Rau B. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. *Int J Hyperthermia.* 2006; 22 (4): 301–318. doi.org/10.1080/02656730600665504/
24. Барсуков А.Ю., Ткачев С.И., Царюк В.Ф., Гордеев С.С., Перевоицков А.Г., Малихов А.Г., Олтаржевская Н.Д., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Глебовская В.В., Осомбаев М.Ш. Эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки в сочетании с использованием локальной гипертермии и метронидазола. *Вопросы онкологии.* 2011; 57 (3): 373–377.
25. Тармазов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2011; 3: 12–21.
26. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И., Алиев В.А., Тармазов Р.И., Малихов А.Г., Мамедли З.З., Татаев И.Ш., Власов О.А., Гордеев С.С. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии. *Онкологическая колопроктология.* 2014; (3): 23–28. doi:10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
27. Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г., Байочоров А.Б., Ткачев С.И., Козак Е.Н. Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследования II фазы. *Онкологическая колопроктология.* 2016; 6 (4): 24–30. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30.

Поступила 10.01.18
Принята в печать 12.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стародубцева Дина Александровна, врач-радиолог отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: d.a-yushkova@mail.ru. SPIN-код: 6461-3949.

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

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Afanasievsg@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

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

THERMORADIO THERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR RECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

D.A. Starodubtseva, Zh.A. Startseva, S.G. Afanasyev, A.Yu. Dobrodeev

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Abstract

Preservation of the rectal sphincter during surgery for rectal cancer is necessary in order to maintain control of bowel function. For this purpose, novel approaches for combining sphincter-saving surgeries with neoadjuvant radiotherapy regimens are extensively developed. There are active discussions on the effectiveness of radiosensitization with the inclusion of chemical and physical components, one of which is local hyperthermia. This article reviews the worldwide experience in treating rectal cancer patients using local hyperthermia combined with radiation therapy. A wide variety of methods, as well as facilities for the procedure, is discussed. It should be noted that the selection of patients with rectal cancer for thermochemoradiotherapy and the choice of optimal irradiation volume remain a challenge.

Key words: rectal cancer, combined modality treatment, preoperative radiation therapy, local hyperthermia.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. [in Russian]
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.J.; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb; 54 (1): 8–29.
4. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z., Kapadia A.S., Du X.L. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 573–580 doi: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
5. Chissov V.T., Frank G.A., Sidorov D.V., Maynovskaya O.A., Troitsky A.A., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov F.O. Results of surgical and combined treatment of colorectal cancer. Russian Oncological Journal. 2012; 3: 4–7. [in Russian]
6. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., Wolmark N., O'Connell M.J., Begovic M., Allmer C., Colangelo L., Smalley S.R., Haller D.G., Martenson J.A., Mayer R.J., Rich T.A., Ajani J.A., MacDonald J.S., Willett C.G., Goldberg R.M. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis // J Clin Oncol. 2004 May 15; 22 (10): 1785–96. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
7. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2015 Sep; 46 (3): 219–36. doi: 10.1007/s12029-015-9739-7.
8. Perez K., Safran H., Sikov W., Vrees M., Klipfel A., Shah N., Schechter S., Oldenburg N., Pricolo V., Rosati K., Dipetrillo T. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. Am J Clin Oncol. 2017 Jun; 40 (3): 283–287. doi: 10.1097/COC.000000000000149.
9. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Radiofrequency thermal treatment with chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. Oncol Rep. 2016 May; 35 (5): 2569–2575. doi: 10.3892/or.2016.4659/
10. Huguier M., Houry S., Barrier A. Local recurrence of cancer of rectum. Am J Surgery. 2001; 182 (5): 437–9.
11. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012. 6: 5–12. [in Russian]
12. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W., Zalutsky M.R., Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. Cancer Res. 2001; 61: 1548–54.
13. Palazzi M., Dall'Oglio S. Is deep hyperthermia added to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer. Verona mono-institutional experience (2000–2006). Tumori. 2008; 7: 151.
14. Gani C., Schroeder C., Heinrich V., Spillner P., Lamprecht U., Berger B., Zips D. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. Int J Hyperthermia. 2016. Vol. 32 (2). P. 187–192. doi: 10.3109/02656736.2015.1117661
15. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M., Lutgens L., Lammering G., van Mastrigt G.A., De Ruyscher D.K., Lambin P., van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3): CD006269. doi: 10.1002/14651858.CD006269.pub2. Review.
16. Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 2000. Vol. 284. P. 1008–1015.
17. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. Radiat Res. 2001; 155: 515–28.
18. Clifford L.K. The Orientation, Application and Efficacy Evaluation of Hyperthermia in Integrative Natural Therapies of Cancer. Oncothermia J. 2014; 10: 15–27.
19. Moluta S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciali N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. In J Hyperthermia 2010; 26 (2): 108–17 doi: 10.3109/02656730903333958.
20. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. Cancer Med. 2015; 4 (6): 834–43. doi: 10.1002/cam4.431.
21. Shoji H., Motegi M., Takakusagi Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. Oncol Rep. 2017 Feb; 37 (2): 695–704. doi: 10.3892/or.2016.5300.
22. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. Int J Hyperthermia. 2012; 28 (8): 707–14. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.
23. Schulze T., Wust P., Gellermann J., Hildebrandt B., Riess H., Felix R., Rau B. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. Int J Hyperthermia. 2006; 22 (4): 301–318. doi.org/10.1080/02656730600665504/
24. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Tsaryuk V.F., Gordeev S.S., Perevoshikov A.G., Malikhov A.G., Oltarzhevskaya N.D., Aliev V.A., Kuzmichev D.V., Glebovskaya V.V., Osombaev M.Sh. Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer in conjunction with local hyperthermia and metronidazole. Problems in Oncology. 2011; 57 (3): 373–377. [in Russian]
25. Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., Gordeev S.S. Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on future from the past. Oncological coloproctology. 2011; 3: 12–21 [in Russian].
26. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V., Tkachev S.I., Aliev V.A., Tamrazov R.I., Malikhov A.G., Mamedli Z.Z., Tatatev I.Sh., Vlasov O.A., Gordeev S.S.

Combination neoadjuvant thermochemical therapy in patients with rectal cancer. *Oncological coloproctology*. 2014; (3): 23–28. doi:10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28. [in Russian]

27. *Rasulov A.O., Gordeev S.S., Ivanov V.A., Barsukov Yu.A., Malikhov A.G., Baichorov A.B., Tkachev S.I., Kozak E.N.* Preoperative

short-course radiotherapy with chemotherapy, local hyperthermia and delayed surgery in treatment rectal cancer: phase II trial. *Oncological coloproctology*. 2016; 6 (4): 24–30. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30. [in Russian]

Received 10.01.18

Accepted 12.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Dina A. Starodubtseva, MD, Physician, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: d.a-yushkova@mail.ru. SPIN-код: 6461-3949.

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

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Alexei Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Анхимова Л.Е.* Спаечный процесс как проблема абдоминальной оперативной онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 95–103. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-95-103.

For citation: *Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Ankhimova L.E.* Adhesive process as a problem of oncology abdominal operative surgery. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 95–103. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-95-103.

СПАЕЧНЫЙ ПРОЦЕСС КАК ПРОБЛЕМА АБДОМИНАЛЬНОЙ ОПЕРАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, В.И. Егоров^{1,2}, Л.Е. Анхимова¹

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия¹

420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: rector@kgmu.kcn.ru¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Казань, Россия²

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29. E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru²

Аннотация

Спаечный процесс и борьба с его последствиями издавна занимают одно из ведущих мест в абдоминальной хирургии. Операционная травма является обязательной составляющей любого хирургического вмешательства. Особенно актуальна данная проблема у пациентов с кишечной непроходимостью опухолевого генеза, когда после проведенной обструктивной резекции толстой кишки необходимо проводить реконструктивно-восстановительные операции. В обзоре литературы представлены данные о современных представлениях об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, количественной и качественной классификации спаечного процесса, способах диагностики, методах профилактики развития рубцово-спаечного процесса в брюшной полости. Представлены результаты эффективности использования хирургических, фармакологических и барьерных методов для профилактики спайкообразования.

Ключевые слова: спаечный процесс, адгезиогенез, диагностика, профилактика, мезогель, классификация, опухоли брюшной полости, кишечная непроходимость.

Основным методом лечения больных с локализованными и местнораспространенными опухолями желудочно-кишечного тракта в настоящее время остается хирургический [1]. Оперативное лечение опухолей органов брюшной полости сопровождается высоким уровнем спайкообразования [2]. Спаечный процесс и борьба с его последствиями издавна занимают одно из ведущих мест в абдоминальной хирургии [3]. Операционная травма является обязательной составляющей любого хирургического вмешательства, принимающего характер мощного стрессирующего фактора [4]. Рубцово-спаечный процесс брюшной полости после перенесенных операций и травм наблюдается в 12–40 % случаев, что значительно осложняет проведение повторных хирургических вмешательств [5, 6]. Особенно актуальна данная проблема у пациентов с кишечной непроходимостью опухолевого генеза, когда после проведенной обструктивной резекции толстой кишки необходимо проводить реконструктивно-восстановительные операции [7]. Грозным осложнением адгезивного процесса в брюшной полости является спаечная кишечная непроходимость, смертность от которой достигает 13–55 % [5, 8–10].

В обзоре отражены эпидемиология, этиология, патогенез, количественная и качественная классификация рубцово-спаечного процесса в брюшной полости, способы диагностики, методы профилактики развития спайкообразования.

Общая характеристика спаечного процесса

Спайки брюшной полости представляют собой фиброзные тяжи, формирующиеся вследствие травматизации брюшины, ее высыхания во время хирургического вмешательства, инфекции, лучевой терапии, ишемии, реакции на инородное тело, эндометриоза. Имеет значение генетическая предрасположенность [11]. Образование спаек обусловлено, с одной стороны, характером основного заболевания, возрастом, нутритивным статусом, сопутствующей патологией (сахарный диабет, хроническая инфекция и других), а с другой – индивидуальными особенностями, связанными с функцией лейкоцитов и активностью фибробластов [12]. Процесс спайкообразования является компенсаторным процессом, развивающимся в ответ на операционную или иную травму [13]. Операционная травма различного объема сопровождается изменениями вазодилатирующей функции

эндотелия сосудов брюшины, характеризующими развитие обратимой послеоперационной эндотелиальной дисфункции. Изменение функционального состояния брюшины в связи с эндотелиальной дисфункцией ее сосудов является важнейшим этапом патогенеза [14]. Во время оперативного вмешательства происходят следующие процессы: повреждение брюшины, ишемия, гипоксия клеток, воспалительная реакция ткани, образование фибриновых сращений, фибринолиз. При достаточном фибринолизе образования спаек не будет [15]. Патогенез спайкообразования отличаются три важных процесса, вызванных травмой:

1) ингибирование систем деградации фибринолитических и внеклеточных матриц;

2) индукция воспалительной реакции, включающей продуцирование цитокинов и трансформирующего фактора роста β (TGF- β 1), ключевого регулятора тканевого фиброза;

3) индукция тканевой гипоксии после прерывания доставки крови к мезотелиальным и субмезотелиальным фибробластам, что приводит к увеличению экспрессии индуцированного гипоксией фактора-1 α и сосудистого эндотелиального фактора роста, ответственного за образование коллагена и ангиогенез [16].

Ишемия тканей замедляет процесс регенерации брюшины. Возникшая гипоксия снижает скорость ремезотелизации и стимулирует рост соединительной ткани [17]. Нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, необходимые для репарации поврежденной поверхности, нуждаются в гликолизе для пополнения энергетических запасов. Лактат, формирующийся в условиях гипоксии, является важным стимулом синтеза коллагена и важнейшим механизмом заживления ран. Следовательно, основными механизмами, нарушение которых приводит к патологической форме заживления брюшины, то есть к формированию спаек, являются инфламация, пролиферация и иннервация [18].

Классификация спаечного процесса

Каждый хирург определяет спайки в зависимости от собственного опыта и возможностей. В связи с этим предложено множество способов оценки спайкообразования, но до сих пор ни один из них не является универсальным в применении на практике [19]. Этиологически спайки бывают врожденные и приобретенные (поствоспалительные и послеоперационные) [16]. К врожденным аномалиям можно отнести: тяжи Лейна, мембраны Джексона, печеночно-ободочную или пузырно-двенадцатиперстную связку [20]. Н.Г. Венгерович и соавт. при моделировании ранения брюшной полости использовали патологоанатомическую классификацию спаек брюшной полости и наблюдали плоскостные, перепончатые, шнуровидные, тракционные и сальниковые спайки [21].

Существуют различные способы и шкалы оценки выраженности спаечного процесса в брюшной

полости. Все способы оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости условно можно разделить на макроскопические (визуальные), описываемые хирургом при визуальном осмотре брюшной полости как в клинике, так и в эксперименте; микроскопические (морфологические), описываемые морфологом и характеризующие, по сути, степень зрелости соединительной ткани; комплексные, включающие 1 и 2 составляющие [19].

Существует большое количество экспериментальных моделей спайкообразования. К основным из них относят: моделирование спаек путем повреждения висцеральной брюшины, резекцию тонкой кишки или энтеротомию, повреждение париетальной брюшины, введение в брюшную полость инородных тел [22]. При моделировании тем или иным способом перитонеальных спаек после определения активности спаечного процесса оценивается площадь образованных спаек в процентах, их тип – плотность и наличие сосудов – и прочность [23], а также исследуются различные виды пластик для реконструкции брюшной стенки с минимальным формированием висцеропариетальных адгезий [24]. В.В. Паршиков и соавт., исследуя спаечный процесс в брюшной полости после ненатяжной пластики ультралегкими синтетическими и титансодержащими эндопротезами, использовали макроскопическую оценку степени выраженности спаечного процесса по модифицированной шкале Вандербильтского университета, по которой оценивали площадь спаечного процесса (0–4 балла) и прочность сращений (0–3 балла). Баллы суммируются, составляя в итоге от 1 до 7 [23, 25]. Известны следующие способы оценки распространенности спаечного процесса: способ оценки спаечного процесса, основанный на распространенности послеоперационных спаек в той или иной анатомической области; на распространенности в брюшной полости спаек основан также способ О.И. Блинникова и соавт., которые выделяют 4 степени выраженности спаечных сращений; Н.Л. Матвеев с соавт., исследуя эффективность противоспаечного препарата 4 % икодекстрина, использовали шкалу, по которой оценивали наличие спаек, их тяжесть и распространенность в 13 анатомических областях; а также система оценки спаечного процесса в брюшной полости, включающая в себя не только макроскопические и морфологические аспекты, предложенная Е.И. Верухлецким и соавт. [26–29]. Для объективной оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости разработана шкала оценки, которая учитывает не только количество, локализацию спаек в брюшной полости, но и строение спаек, наличие или отсутствие васкуляризации, а также наличие деформации кишечной трубки. Каждый критерий оценивался по балльной шкале от 0 (отсутствие признака) до 4 баллов (максимальная

выраженность признака), полученные баллы по всем категориям суммировались [19].

Наиболее универсальной классификацией является спаечный индекс брюшины (Peritoneal Adhesion Index), который впервые был предложен итальянским хирургом D.S. Salomone [16, 30, 31]. Данный метод оценки выраженности спаечного процесса проводится посредством заполнения тематических карт пациентов. Каждый квадрант оценивался и получал определенный балл в зависимости от выраженности спаечного процесса. Проводилось сравнение квадрантов между собой. Подсчитывалась сумма баллов в различных областях живота: эпигастрии, мезогастррии, гипогастрии.

Диагностика спаечного процесса

Одни люди более склонны к развитию послеоперационных спаек, чем другие [11]. К сожалению, нет доступных маркеров, способных прогнозировать до операции возникновение спаек или степень и тяжесть спаечного процесса. Кроме того, нет доступных сыровоточных маркеров или сканирований, способных прогнозировать заболеваемость, тяжесть или степень спаечного процесса [32]. Замечено, что спаечные сращения между листками брюшины у одной части людей могут существовать бессимптомно, у другой приводить к деформации петель кишечника, создавая механическое препятствие прохождению химуса [33]. Врожденные или поствоспалительные спайки, как правило, остаются бессимптомными дольше, чем послеоперационные. Не существует прямой корреляции между степенью спаечного процесса и их клиническим проявлением: единая адгезия в «опасной» области может привести к окклюзии кишечника, в то время как пациент, имеющий диффузное распространение адгезии в брюшной полости, может не предъявлять жалоб на протяжении всей своей жизни [34].

Клинические проявления спаечного процесса у пациентов характеризуются наличием диспептических симптомов, болевого синдрома с локализацией, зависящей от места расположения спаек, окклюзии кишечника и часто не могут быть связаны с причиной их возникновения. Внутрибрюшная адгезия преимущественно диагностируется интраоперационно. Тщательное изучение анамнеза и наличие симптомов могут обосновать подозрение о наличии спаек [32]. В связи с отсутствием патогномичных симптомов разнообразие клинических проявлений спаечного процесса приводит к сложности диагностики этой патологии [35].

Доказательства, указывающие на наличие спаек, могут быть получены с помощью ультразвуковой диагностики высокого разрешения и функционального кинематографического МРТ, обнаруживающих ограниченное движение относительно друг друга органов, соединенных спайками [32]. Широко

распространено использование КТ [36, 37]. Также существует новый ультразвуковой метод, PUGSI, основанный на введении небольшого количества стерильного физиологического раствора под УЗИ-контролем в область лапароскопического входа [38]. Однако ни один из этих методов не используется в обычной клинической практике. Специфических лабораторных тестов, направленных на выявление спаечного процесса, нет, но такие исследования необходимы для дифференциальной диагностики спаечного процесса с другими заболеваниями [39].

Методы профилактики послеоперационного спаечного процесса

Для профилактики спаечного процесса в брюшной полости используют множество различных мероприятий, однако высокая частота возникновения спаек в брюшной полости и постоянно увеличивающееся количество пациентов, страдающих спаечной болезнью, заставляют искать новые пути решения этой важной социально-медицинской проблемы [40].

Существующие на данный момент методы профилактики спайкообразования можно объединить в следующие группы: общие принципы, хирургические методы, фармакологические методы и барьерные методы [32, 34]. Существуют общие правила, которыми хирург должен руководствоваться во время операции на органах брюшной полости. Прежде всего, это максимальное уменьшение хирургической травмы и инвазии в брюшную полость, использование лапароскопии и мини-доступов; применение хирургической техники, которая позволит уменьшить продолжительность операции и время контакта кишечных петель со светом и теплом; бережное обращение с брюшиной, предотвращение ее коагуляции, ожогов; по возможности сведение к минимуму количества вводимых в брюшную полость инородных тел, дренажных трубок; салфетки и тампоны должны быть смочены; обязательная промывка брюшной полости в конце операции (желательно и в начале); адекватная антибиотикотерапия во время и после операции; предупреждение попадания талька с перчаток в брюшную полость; использование увлажненного газа с максимально низким его давлением при лапароскопии; профилактика пареза кишечника, ранняя активация пациента; гипотермия зоны операции; стимуляция кишечника [34].

Однако в ряде случаев (при абдоминальной травме, перфорациях полых органов, повышенной кровоточивости тканей, выраженном бактериальном загрязнении брюшной полости) хирургические методы малоэффективны или неэффективны вовсе [41]. Доказано значение в уменьшении адгезиогенеза экономной, тщательной хирургической техники, подтверждена необходимость использования малотравматичных хирургических технологий.

В этом плане значительные преимущества имеет лапароскопия. Преимущество лапароскопии состоит в том, что она предупреждает высушивание брюшины и снижает риск инфицирования тканей, тем самым способствуя снижению адгезиогенеза [42]. Имеются данные о применении в послеоперационном периоде динамической лапароскопии (second-look laparoscopy), во время которой выполняется механическое разделение рыхлых послеоперационных сращений серозных поверхностей и удаляется выпот и нити фибрина. В качестве патогенетического средства, предотвращающего переход фибриногена в фибрин во время лапароскопической санации брюшной полости, было предложено вводить в нее фосфатно-цитратный буферный раствор с pH 5,6 [43, 44].

С целью профилактики послеоперационного спайкообразования применяются способы изоляции зоны анастомоза от париетального листка брюшины – способ отграничения зоны толстокишечного анастомоза после резекции толстой кишки при колоректальном раке [45].

Не менее важным является своевременное восстановление нормальной функции желудочно-кишечного тракта. Для этого советуют раннюю активизацию (со 2-х сут после операции), полноценное и рациональное питание, стимуляция перистальтики в первые 4–5 дней, до наступления регенерации мезотелия брюшины. Для профилактики брюшинного фиброза предложен ряд физических способов, таких как лазерное облучение, обработка брюшной полости ультразвуком и электростимуляция перистальтики. Для предупреждения развития спайкообразования предлагали вводить в брюшную полость в послеоперационном периоде кислород [43].

Для фармакологической профилактики спайкообразования используются химические агенты, воздействующие на отдельные звенья его патогенеза, т.е. способные предотвратить образование фибрина или активировать процессы фибринолиза [41]. Описано большое количество лекарственных препаратов, применяемых системно и местно: противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды), ферменты (стрептокиназа, урокиназа), антикоагулянты (гепарин). Однако их применение не нашло широкого распространения в связи с низкой эффективностью, неблагоприятными побочными эффектами (геморрагические осложнения, перитонит) [46–48]. В литературе имеются сообщения об использовании в качестве средства профилактики спайкообразования мази «Левомиколь» [46, 49].

Известно несколько классификаций противоспаечных барьеров. Л.М. Кондратович подразделяет противоспаечные барьеры на несколько групп: механические барьерные препараты; полутвердые барьерные препараты; гелеобразные барьерные препараты; жидкие барьерные препараты; препа-

раты, предварительно покрывающие перитонеальные поверхности; сурфактантоподобные вещества [15]. Н.И. Аюшинова с соавт. противоспаечные барьерные препараты подразделяют на две группы: макромолекулярные растворы и механические барьеры. По агрегатному состоянию противоспаечные барьеры классифицируются следующим образом: газы (воздух, кислород, гелий); аэрозоли (лекарственные взвеси); жидкости (декстраны, гемодез); гели (гиалуроновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза, фосфотидилхолин); твердые вещества – пленки (Seprafilm, Interceed), мембраны (Гора тефлон) [46].

В поисках наиболее оптимального материала были сформулированы требования к «идеальному» противоспаечному барьеру: высокоэффективный; безопасный; не вызывает воспаления, иммунной реакции; полностью рассасывается; сохраняется на протяжении критической фазы ремезотелизации (5–7 дней); удерживается на месте без швов и крепок; остается активным в присутствии крови, желчи, кишечного содержимого; не нарушает процесс заживления послеоперационной раны; не провоцирует возникновение инфекции; не обладает канцерогенным эффектом; не способствует спайкообразованию [46, 50].

Наиболее широкое применение в клинической практике нашли следующие барьерные противоспаечные средства.

– «Adept» – жидкое противоспаечное барьерное средство, основой которого является 4 % икодекстрин в растворе электролитов. Макроскопически представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. Действие препарата основано на эффекте гидрофлотации и длится в течение 3–4 сут. Препарат не дорог, не снижает видимость в зоне операции за счет прозрачности, не потенцирует инфекцию и канцерогенез, не более, чем кристаллоидные растворы, влияет на заживление лапаротомной раны и швов анастомозов. По дренажам вытекает около 1/3 введенного объема препарата. Однако эффективность его спорна. Установлено, что однократное интраоперационное применение препарата Adept в дозе 3 мл, не препятствующей ушиванию операционных ран при лапаротомной операции, значимо не влияет на интенсивность спайкообразования при экспериментальном спаечном процессе. Применение препарата Adept в эксперименте у крыс привело к развитию побочных эффектов: выраженной эозинофильной инфильтрации зоны образования спайки, гранулематозному воспалению с наличием большого количества клеток Пирогова-Лангганса, осумкованному абсцессу сальника, воспалительной инфильтрацией зоны спайки [46, 51]. К сходным выводам о неэффективности препарата для профилактики спаечного процесса в брюшной полости пришли D. Poehnert et al. [52] на основе тестирования препарата Adept на модели скарификации стенки слепой кишки у самцов крыс линии Lewis.

C.D. Klink et al. [53] на модели скарификации стенки слепой кишки у крыс при исследовании на 21-е сут выявили снижение частоты развития, но не интенсивности спаечного процесса.

– «Мезогель» – противоспаечный гель на основе природного полимера карбоксиметилцеллюлозы. Представляет собой бесцветную вязкую прозрачную массу однородной структуры. В исследованиях по применению «Мезогеля» отмечено удобство, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также эффективность действия в сочетании с лапароскопическим адгезиолизисом [44, 46].

– «Сепрафилм» – биodeградируемая мембрана, представляющая собой комбинацию карбоксиметилцеллюлозы и модифицированной гиалуроновой кислоты [46, 54]. После нанесения препарат в течение 24 ч превращается в гель и остается эффективным в течение 1 нед. Остается сомнительным факт, что препарат способен уменьшить частоту спаечной кишечной непроходимости. Он довольно дорогой. Кроме того, за счет модифицированной гиалуроновой кислоты препарат может привести к несостоятельности анастомозов, образованию внутрибрюшных абсцессов [46]. Комбинация «Сепрафилм» и берактант «Сюрванта» эффективна для уменьшения спайкообразования, однако она не превосходит по результатам однократное внутрибрюшное применение берактанта «Сюрванта» [55].

– «Интерсид» – противоспаечный барьер на основе окисленной регенерированной целлюлозы. В течение 8 ч после нанесения превращается в гель и остается в брюшной полости до 4 нед. Препарат показал уменьшение количества спаек, однако приходится констатировать, что его эффективность уменьшается в присутствии крови и экссудата, поэтому необходима тщательная санация брюшной полости перед нанесением, кроме того барьер непрозрачный, что затрудняет обзор зоны нанесения [46, 56].

В поисках новых веществ для основы противоспаечных барьеров были изучены свойства коллагена. Его достоинствами являются слабые антигенные свойства, нетоксичность, высокая биосовместимость, способность к биodeградации и гемостатические свойства. К этому типу барьеров относится противоспаечная мембрана «КолГАРА», состоящая из ренатурированного лошадиного коллагена I типа. Мембрана удобна в использовании, не смещается при установке, подвергается деградации в течение 3–5 нед. Разработан способ при-

менения противоспаечной мембраны «КолГАРА», заключающийся в фиксации мембраны узловыми швами рассасывающейся нитью к париетальному листку брюшины в области операционной раны с целью профилактики миграции мембраны из области оперативного вмешательства, освобождения висцеральной брюшины и свободного перемещения петель кишечника в брюшной полости относительно друг друга [46, 57]. Описан опыт применения противоспаечной мембраны «КолГАРА» в качестве защитного барьера между сетчатым полипропиленовым имплантатом и органами брюшной полости при интраперитонеальной герниопластике [58]. При оценке *in vivo* «КолГара» снижала риск образования спаек более чем в 6 раз, а также статистически значимо уменьшала их распространенность и выраженность [46].

Заключение

Перитонеальные спайки являются основным осложнением заживления после операции или инфекции. Рубцово-спаечный процесс значительно усложняет и удлиняет выполнение оперативных вмешательств, повышает риск развития послеоперационных осложнений. Диагностика рубцово-спаечного процесса остается трудной задачей, к решению которой должен привлекаться большой арсенал инструментальных методов исследования. Наиболее универсальной классификацией является Peritoneal Adhesion Index (спаечный индекс брюшины). Используя конкретные критерии оценки, клиницисты могут определить индекс перитонеальной адгезии в диапазоне от 0 до 30, тем самым давая точное описание внутрибрюшного состояния. Профилактика спаечного процесса должна включать в себя комплекс дооперационных, интраоперационных и послеоперационных мероприятий, в том числе различных барьерных сред. Противоспаечные барьерные средства иностранного производства зачастую обладают негативным влиянием на кишечные швы, не эффективны в присутствии крови, вызывают различные послеоперационные осложнения, что препятствует применению их в хирургии. Противоспаечное рассасывающее средство «Мезогель» патогенетически обосновано и может быть рекомендовано для применения в клинической практике. Таким образом, до сих пор рубцово-спаечный процесс в брюшной полости остается серьезной и не до конца решенной проблемой и спайкообразование – в большей степени не управляемый процесс, чем управляемый.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов П.П., Стилюди И.С., Поддубная И.В., Неред С.Н., Никулин М.П., Бохан В.Ю., Абу-Хайдар О.Б., Перегородцев И.Н., Меликов С.А., Цымжитова Н.Ц. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Российский онкологический журнал. 2016; 21 (5): 233–237.
2. Joseph J.M., Farron A.M., Renella M., Gapany C. Can smaller scale comprehensive cancer centers provide outstanding care in abdominal and

thoracic pediatric solid tumor surgery? Results of a 14-year retrospective single-center analysis. Ann. Surgery Oncol. 2014; 21 (5): 1726–1731. doi: 10.1245/s10434-013-3455-y.

3. Медведев М.В. Спаечный процесс в гинекологии. Здоровье женщины. 2015; 99 (3): 42–46.

4. Поройский С.В., Поройская А.В., Булычева О.С. Морфометрическая характеристика париетальной и висцеральной брюшины в динамике после нанесения операционной травмы различного объема. Вестник ВолгГМУ. 2014; 51 (3): 102–107.

5. Лаврешин П.М., Гобеджигишвили В.К., Линченко В.И., Гобеджигишвили В.В., Зинченко О.В., Кочкаров Э.В., Хутов Д.Б. Применение элементов «Fast-track» хирургии для профилактики раневых осложнений и внутрибрюшных спаек после аппендэктомии. Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19 (7): 44–47.
6. ten Broek R.P., Issa Y., van Santbrink E.J., Bouvy N.D., Kruitwagen R.F., Jeekel J., Bakum E.A., Rovers M.M., van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 3; 347: f5588. doi: 10.1136/bmj.f5588.
7. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Оптимизация хирургического лечения пациентов после обструктивных резекций толстой кишки. *Новости хирургии*. 2017; 25 (5): 488–493. doi: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.488>.
8. Дейкало І.М., Букача В.В. Порівняння результатів операційного лікування спайкової тонкокишкової непрохідності з використанням відкритих та лапароскопічних технологій. *Шпитальна хірургія*. 2016; 2: 85–88.
9. Коробков Д.М. Острая кишечная непроходимость – современное видение механизмов развития и дискуссионность в выборе диагностической и лечебной тактики. *Бюллетень науки и практики*. 2016; 12 (13): 147–170.
10. Доморацкий А.Э., Крылюк В.О., Павленко А.И., Пятковская Н.В., Созанский В.В. Спаечная болезнь: современное состояние проблемы. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2016; 60–61 (3–4): 19–26.
11. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastrointestrol*. 2014; 20 (17): 4917–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917.
12. Суфияров И.Ф., Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Самародов А.В., Ямалова Г.Р. Высокий уровень гликозаминогликанов сыворотки крови как независимый предиктор развития спаечной болезни брюшины. *Креативная хирургия и онкология*. 2017; 7 (2): 48–53.
13. Калашников А.В., Дворецкая Ю.А. Спайки брюшной и плевральной полостей – общее и различия. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016; 53 (1): 24–28.
14. Поройский С.В., Поройская А.В. Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины и ее функциональные последствия. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (3): 55–60.
15. Кондратович Л.М., Козаченко А.В., Козан Е.А., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности спаечного процесса у пациенток с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2014; (8): 71–75.
16. Cocolini F., Ansaloni L., Manfredi R., Campanati L., Poiasina E., Bertoli P., Capponi M.G., Sartelli M., Di Saverio S., Cucchi M., Lazzareschi D., Pisano M., Catena F. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World J Emerg Surg*. 2013 Jan 31; 8 (1): 6. doi: 10.1186/1749-7922-8-6.
17. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. Спаечная болезнь: профилактика и лечение. СПб.: СЗГМУ им. ИИ Мечникова. 2013; 171.
18. Kawanishi K., Yamato M., Sakiyama R. Peritoneal cell sheets composed of mesothelial cells and fibroblasts prevent intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016 Oct; 10 (10): 855–866. doi: 10.1002/term.1860.
19. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Глинская Е.В. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014; 130 (7): 10–14.
20. Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е., Шахрай С.В. Хирургические болезни: симптомы и синдромы. Минск, 2017; 480.
21. Венгерович Н.Г., Хрипунов А.К., Рузанова Э.А., Никифоров А.С., Иванов И.М., Ткаченко А.А. Исследование возможности применения бактериальной целлюлозы на этапах медицинской эвакуации. *Фармакология*. 2014; (15): 620–628.
22. Жура А.В., Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я., Макаревич Ж.А. Экспериментальная модель перитонеальных спаек. *Экспериментальная хирургия*. 2017; 25 (4): 333–339. doi: 10.1484/2305-0047.2017.4.333.
23. Никольский В.И., Самародова А.А., Титова Е.В. Изучение спаечного процесса в брюшной полости крыс после интраабдоминальной имплантации комбинированного герниопротеза. *Фундаментальные исследования*. 2015; (1): 1204–1207.
24. Паршиков В.В., Миронов А.А., Казанцев А.А., Алехин А.И. Спаечный процесс в брюшной полости после ненавязчивой пластики ультралегкими синтетическими и титаносодержащими эндопротезами. *СТМ*. 2017; 9 (3): 45–54.
25. Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Яценко А.С. Интенсивность формирования спаечного процесса при интраабдоминальном укреплении брюшной стенки в эксперименте синтетическими сетчатыми имплантатами, отличающимися физико-химической основой строения. *Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. Мечникова*. 2015; 7 (3): 29–37.
26. Калугин А.С. Еюнопликация. Минск, 1976; 143.
27. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Блинные О.И. Лапароскопические операции при острой спаечной кишечной непроходимости у детей. *Хирургия*. 2001; (2): 37–42.
28. Матвеев Н.Л., Арутюнян Д.Ю., Дигаева М.А. Результаты применения 4% раствора икодекстрина для профилактики спаечного процесса после хирургических и гинекологических операций. *Эндоскопическая хирургия*. 2008; 14 (3): 45–54.
29. Верухлецкий И.Е., Верухлецкий Е.И. Аспекты морфологии и классификации спаечного процесса органов брюшной полости. *Украинский журнал хирургии*. 2009; (3): 30–33.
30. Жидков С.А., Корик В.Е., Жидков А.С., Орсиц Е.О. Оценка выраженности спаечного процесса. Молодой ученый. 2016; 114 (10): 483–486.
31. Di Saverio S., Cocolini F., Galati M., Smerieri N., Biffi W.L., Ansaloni L., Tugnoli G., Velmahos G.C., Sartelli M., Bendinelli C., Fraga G.P., Kelly M.D., Moore F.A., Mandalà V., Mandalà S., Masetti M., Jovine E., Pinna A.D., Peitzman A.B., Leppaniemi A., Sugarbaker P.H., Goor H.V., Moore E.E., Jeekel J., Catena F. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO); 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2013; (8): 42. doi: 10.1186/1749-7922-8-42.
32. Rakic S., LeBlanc K.A. The radiologic appearance of prosthetic materials used in hernia repair and a recommended classification. *AJR*. 2013; 201 (6): 1180–1183. doi: 10.2224/AJR.13.10703.
33. Степанюк А.А., Завада Н.В., Гуревич А.Р., Степанюк А.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению спаечного процесса брюшной полости. *Экстренная медицина*. 2014; 10 (2): 55–64.
34. Seriau L., Lauretta A., Infantino A. Abdominal Adhesions: From formation to prevention. *Soc Ital Chir ColoRetinale*. 2013; 35: 289–300.
35. Земляной В.П., Филенко Б.П., Котков П.А., Сузга Б.В., Борсак И.И. Возможности диагностики абдоминальной спаечной болезни на догоспитальном и стационарном этапах. *Скорая медицинская помощь*. 2016; (1): 63–67.
36. Barnett R.E., Younga J., Harris B., Keskey R.C., Nisbett D., Perry J., Cheadle W.G. Accuracy of computed tomography in small bowel obstruction. *Am Surg*. 2013; 79 (6): 641–643.
37. Fenner J., Wright B., Emberey J., Spencer P., Gillott R., Summers A., Hutchinson C., Lawford P., Brenchley P., Bardhan K.D. Towards radiological diagnosis of abdominal adhesions based on motion signatures derived from sequences of cine-MRI images. *Phys Med*. 2014 Jun; 30 (4): 437–47. doi: 10.1016/j.ejmp.2013.12.002.
38. Azzam A.Z., Yousef S.M. Periumbilical ultrasonic-guided saline infusion technique (PUGSI): A step for safer laparoscopy on high risk patients for adhesions. *Middle East Fertility Soc J*. 2013; 18: 182–186. doi: 10.1016/j.mefs.2013.03.003.
39. Tabibian N., Swehli E., Boyd A., Umbreen A., Tabibian J.H. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 Jan 31; 15: 9–13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.021.
40. Тихонов В.И., Плотников М.Б., Логвинов С.В., Грищенко М.Ю., Шкатов Д.А. Влияние антиоксидантного комплекса на процессы спайкообразования в эксперименте. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2014; 48 (1): 31–40.
41. Феськов А.Э., Гавриков А.Е. Перитонеальные спайки: патогенез и профилактика. *Новости медицины и фармации*. 2014; 522(20): 14–16.
42. Алмабаев Ы.А., Ералиева Л.Т., Фахрадиев И.Р., Алмабаева А.Ы., Абоисаттаров Б.А., Кыжыров Ж.Н., Баймаханов А.Н. К вопросу профилактики спаечного процесса. *Наука и мир*. 2016; 31 (3): 70–72.
43. Насретдинов И.Г., Ишкинин Р.Э., Гарипов И.И. Противоспаечные способы обработки брюшной полости. Новая наука: проблемы и перспективы. 2016; (4–2): 30–33.
44. Липатов В.А. Концепция профилактики послеоперационного спаечного процесса брюшной полости с применением барьерных средств (экспериментально-клиническое исследование). *Курск*, 2013; 219.
45. Бойко В.В., Евтушенко Д.А. Способ профилактики спайкообразования у ранее оперированных больных на органах брюшной полости. *Инновации в науке*. 2013; 25: 177–181.
46. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А., Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34 (2): 87–93.
47. Плечев В.В., Латыпов Р.З., Тимебулатов В.М., Пашков С.А., Суфияров И.Ф., Гумеров А.А., Изосимов А.Н. Хирургия спаечной болезни брюшины (руководство). Уфа: Башкортостан, 2015; 748.
48. Saed G.M., Fletcher N.M., Diamond M.P. The Creation of a Model for Ex Vivo Development of Postoperative Adhesions. *Reprod Sci*. 2016 May; 23 (5): 610–612. doi: 10.1177/1933719115607997.

49. Маматов Н.Н., Сопуев А.А., Абдиев А.Ш., Акматов Т.А., Сыдыков Н.Ж., Овчаренко К.Е. Оценка эффективности интраоперационной мазевой профилактики спаечной болезни брюшной полости. Современные проблемы науки и образования. 2013; 5: 340–347.
50. Мешикова О.А., Богданова Д.Ю., Матвеев Н.Л., Курганов И.А. Применение современных противоспаечных препаратов в хирургии. Эндоскопическая хирургия. 2015; 21 (3): 37–42. doi:10.17116/endoskop201521337-42.
51. Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г. Оценка эффективности и безопасности применения Adept для профилактики спайкообразования в брюшной полости в эксперименте. Экспериментальная хирургия. Новости хирургии. 2017; 25 (1): 14–19.
52. Poehner D., Grethe L., Maegel L., Jonigk D., Lippmann T., Kaltenborn A., Schrem H., Klemmner J., Winny M. Evaluation of the Effectiveness of Peritoneal Adhesion Prevention Devices in a Rat Model. Int J Med Sci. 2016 Jun 30; 13 (7): 524–32. doi: 10.7150/ijms.15167.
53. Klink C.D., Schickhaus P., Binnebösel M., Jockenhoevel S., Rosch R., Tolba R., Neumann U.P., Klinge U. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. BMC Surg. 2013 Sep 10; 13: 34. doi: 10.1186/1471-2482-13-34.
54. Алмабаев Б.А., Фахрадиев И.Р., Акжолова Н.Д., Калдыбаева П.С., Терлибаева Г.Ж., Оразбаева М.Т., Хамиттур Х.Р. Противоспаечные барьерные средства. Наука и мир. 2016; 1: 65–68.
55. Arslan E., Irkorucu O., Sozutek A., Cetinkunar S., Reyhan E., Yaman A., Doran F. The potential efficacy of Surventa and Seprafilm on preventing intra-abdominal adhesions in rats. Acta Cirúrg Brasil. 2016; 31 (6): 389. doi:10.1590/S0102-865020160060000005.
56. Naito M., Ogura N., Yamanashi T., Sato T., Nakamura T., Miura H., Tsutsui A., Sakamoto Y., Tanaka R., Kumagai Y., Watanabe M. Prospective randomized controlled study on the validity and safety of an absorbable adhesion barrier (Interceed®) made of oxidized regenerated cellulose for laparoscopic colorectal surgery. Asian J Endosc Surg. 2017 Feb; 10 (1): 7–11. doi: 10.1111/ases.12334.
57. Алиев С.Р., Силуянов С.В. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза. РМЖ. 2015; (13): 789.
58. Горский В.А., Сивков А.С., Агапов М.А., Тумков Б.Е., Шадский С.О. Первый опыт интраабдоминального использования однослойной коллагеновой пластины. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 5: 64–66.

Поступила 7.11.17
Принята в печать 1.02.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович, доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; руководитель лечебно-диагностического корпуса № 2, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; сотрудник отдела разработки современных и перспективных методов лечения опухолевых заболеваний, Приволжский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Казань, Россия). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-код: 8908-4761. Scopus Author ID: 6506033368. ResearcherID: F-4740-2016. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Егоров Василий Иванович, кандидат медицинский наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань, Россия). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. SPIN-код: 7794-4210. Scopus Author ID: 57194534032. ResearcherID: P-3359-2017. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Анхимова Любовь Евгеньевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (г. Казань, Россия). E-mail: luba.anhimova@mail.ru. SPIN-код: 4906-6928. ORCID: 0000-0003-4232-978X.

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

ADHESIVE PROCESS AS A PROBLEM OF ONCOLOGY ABDOMINAL OPERATIVE SURGERY

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, V.I. Egorov^{1,2}, L.E. Ankhimova¹

Kazan State Medical University, Kazan, Russia¹

49, Butlerova Street, 420021-Kazan, Russia. E-mail: rector@kgmu.kcn.ru¹

Rebublic Clinical Cancer Center, Kazan, Russia²

29, Siberian tract, 420029-Kazan, Russia. E-mail: rkod.mzrt@tatar.ru²

Abstract

Formation of intra-abdominal adhesions is a common consequence of abdominal surgery. Operative trauma is an essential component of any surgical intervention. This problem is particularly relevant in patients with intestinal obstruction resulting from a tumor, when it is necessary to perform reconstructive surgery after urgent obstructive resection of the colon. The review presents the data on current views of epidemiology, etiology, and pathogenesis as well as quantitative and qualitative classifications of intra-abdominal adhesions. The methods of prevention and diagnosis of abdominal adhesions have been discussed. The results of the effectiveness of the use of surgical, pharmacological and barrier methods for adhesion prevention have been presented.

Key words: adhesive process, adhesiogenesis, diagnosis, prevention, mesogel, classification.

REFERENCES

1. Arkhri P.P., Stilidi I.S., Poddubnaya I.V., Nered S.N., Nikulin M.P., Bokhyan V.Yu., Abu-Khaydar O.B., Peregorodiev I.N., Melikov S.A., Tsymzhitova N.Ts. Efficacy of surgical treatment of patients with localized gastrointestinal stromal tumors. *Russian Cancer Journal*. 2016; 21 (5): 233–237. [in Russian]
2. Joseph J.M., Farron A.M., Renella M., Gapany C. Can smaller scale comprehensive cancer centers provide outstanding care in abdominal and thoracic pediatric solid tumor surgery? Results of a 14-year retrospective single-center analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (5): 1726–1731. doi: 10.1245/s10434-013-3455-y.
3. Medvediev M.V. Adhesive process in gynecology. *Women's health*. 2015; 99 (3): 42–46. [in Russian]
4. Poroykiy S.V., Poroykaya A.V., Bulycheva O.S. Morphometric characteristics of the parietal and visceral peritoneum in the dynamics after various sizes surgical operation trauma application. *Herald of Volgograd Medical University*. 2014; 51 (3): 102–107. [in Russian]
5. Lavreshin P.M., Gobedgishvili V.K., Linchenko V.I., Gobedgishvili V.V., Zinchenko O.V., Kochkarov E.V., Hutov D.B. Application of "FAST-TRACK" surgery elements for prevention of wound's complications and intra-abdominal adhesion after appendectomy. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*. 2017; 19(7): 44–47. [in Russian]
6. ten Broek R.P., Issa Y., van Santbrink E.J., Bouvy N.D., Kruitwagen R.F., Jeekel J., Bakum E.A., Rovers M.M., van Goor H. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 3; 347: f5588. doi: 10.1136/bmj.f5588.
7. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I. Optimization of Surgical Treatment of Patients Undergoing Obstructive Colonic Resection. *New of Surgery*. 2017; 25 (5): 488–493. doi: 10.18484/2305-0047.2017.5.488 [in Russian]
8. Deikalo I.M., Bukaty V.V. Comparing the results of surgical treatment of adhesive intestinal obstruction using open and laparoscopic technologies. *Hospital surgery. Journal of L.A. Kovalchuk*. 2016; (2): 85–88. [in Ukrainian]
9. Korobkov D.M. Acute intestinal obstruction – a modern vision of the mechanism of development and debated in the range of diagnostic and treatment policy. *Bulletin of science and practice*. 2016; 12 (13): 147–170. [in Russian]
10. Domoratsky A.E., Krylyuk V.O., Pavlenko A.I., Pyatkovskaya N.V., Sozansky V.V. Adhesive disease: the current state of the problem. Acute and urgent conditions in the practice of a doctor. 2016, 60–61 (3–4): 19–26. [in Russian]
11. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastrointestrol*. 2014; 20 (17): 4917–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917.
12. Sufiyarov I.F., Khasanov A.G., Nurtudinov M.A., Samorodov A.V., Jamalova G.R. High level of glycosaminoglycans of blood serums as an independent predictor of the developing peritoneum adhesive disease. *Creative Surgery and Oncology*. 2017; 7 (2): 48–53. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-48-53. [in Russian]
13. Kalashnikov A.V., Dvoretzkaya Y.A. Comparative morphological analysis of intraperitoneal and interpleural adhesions. *Volgograd journal of medical research*. 2016; 53 (1): 24–28. [in Russian]
14. Poroykiy S.V., Poroykaya A.V. Postoperative endothelial dysfunction of peritoneal vessels and its effect of peritoneal function. *Herald of modern clinical medicine*. 2014; 7 (3): 55–60. [in Russian]
15. Kondratovich L.M., Kozachenko A.V., Kogan E.A., Faizullina N.M., Adamyan L.V. The clinical and morphological features of an adhesive process in patients with uterine myoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; (8): 71–75. [in Russian]
16. Coccolini F., Ansaloni L., Manfredi R., Campanati L., Poiasina E., Bertoli P., Capponi M.G., Sartelli M., Di Saverio S., Cucchi M., Lazzareschi D., Pisano M., Catena F. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World J Emerg Surg*. 2013 Jan 31; 8 (1): 6. doi: 10.1186/1749-7922-8-6.
17. Filenko B.P., Zemlyanov V.P., Borsak I.I., Ivanova A.S. Adhesive disease: Prevention and treatment. *St. Petersburg*, 2013. 171. [in Russian]
18. Kawanishi K., Yamato M., Sakiyama R. Peritoneal cell sheets composed of mesothelial cells and fibroblasts prevent intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016 Oct; 10 (10): 855–866. doi: 10.1002/term.1860.
19. Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Glinskaya E.V. Assessment of adhesive process in abdominal cavity. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 130 (7): 10–14. [in Russian]
20. Gain Yu.M., Demidchik Yu.E., Shakhrai S.V. Surgical diseases: symptoms and syndromes. *Minsk*, 2017. 480. [in Russian]
21. Vengerovich N.G., Khripunov A.K., Ruzanova E.A., Nikiforov A.S., Ivanov I.M., Tkachenko A.A. Research possibility of application bacterial cellulose during medical evacuation operation. *Pharmacology*. 2014; (15): 620–628. [in Russian]
22. Zhura A.V., Tratsyak S.I., Khryshchanovich V.J., Makarevich Z.A. Experimental model of peritoneal adhesion. *News of Surgery*. 2017; 25 (4): 333–339. doi: 10.1484/2305-0047.2017.4.333. [in Russian]
23. Nikolskiy V.I., Samorodova A.A., Titova E.V. Study of adhesions in the abdominal cavity rats after intra-abdominal implantation combined hernioplasty. *Fundamental researches*. 2015; (1): 1204–1207. [in Russian]
24. Parshikov V.V., Mironov A.A., Kazantsev A.A., Alyokhin A.I. Visceral adhesions after Tension-Free abdominal wall repair with ultralightweight synthetic and titanium-containing meshes. *STM*. 2017; 9 (3): 45–54. [in Russian]
25. Chistyakov D.B., Movchan K.N., Yashchenko A.C. The intensity of the formation of adhesions in the process of intra-pomalnom strengthening of the abdominal wall in the experiment synthetic mesh implants different physical-to-chemical basis of the structure. *Bulletin of the North-West State Medical University*. 2015; 7 (3): 29–37. [in Russian]
26. Kalugin A.S. Eunoplication. *Minsk*: 1976. 143. [in Russian]
27. Blinnikov O.I., Dronov A.F., Poddubny I.V. Laparoscopic surgery for acute adhesive intestinal obstruction in children. *Surgery*. 2001; (2): 37–42. [in Russian]
28. Matveev N.L., Arutyunyan D.Yu., Digaeva M.A. The results of use of 4% iodextrin solution for the prophylactics of abdominal adhesions after surgical and gynecological operations. *Endoscopic surgery*. 2008; 14 (3): 45–54. [in Russian]
29. Verukhletsky I.E., Verukhletsky E.I. Aspects of morphology and classification of adhesions in the abdominal cavity. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2009; (3): 30–33. [in Russian]
30. Zhidkov S.A., Korik V.E., Zhidkov A.S., Orsic E.O. Assessment of the severity of the adhesion process. *The young scientist*. 2016; 114 (10): 483–486. [in Russian]
31. Di Saverio S., Coccolini F., Galati M., Smerieri N., Biffi W.L., Ansaloni L., Tugnoli G., Velmahos G.C., Sartelli M., Bendinelli C., Fraga G.P., Kelly M.D., Moore F.A., Mandalà V., Mandalà S., Masetti M., Jovine E., Pinna A.D., Peitzman A.B., Leppaniemi A., Sugarbaker P.H., Goor H.V., Moore E.E., Jeekel J., Catena F. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg*. 2013; (8): 42. doi: 10.1186/1749-7922-8-42.
32. Rakic S., LeBlanc K.A. The radiologic appearance of prosthetic materials used in hernia repair and a recommended classification. *AJR*. 2013; 201 (6): 1180–1183. doi: 10.2224/AJR.13.10703.
33. Stepanyuk A.A., Zavada N.V., Gurevich A.R., Stepaniuk A.F. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the adhesive process of the abdominal cavity. *Emergency medicine*. 2014; 10 (2): 55–64. [in Russian]
34. Seriau L., Lauretta A., Infantino A. Abdominal Adhesions: From formation to prevention. *Soc Ital Chir ColoRettale*. 2013; 35: 289–300.
35. Zemlyanov V.P., Filenko B.P., Kotkov P.A., Sigua B.V., Borsak I.I. Possibilities of diagnosis of abdominal adhesions at prehospital and inpatient stages. *Emergency*. 2016; (1): 63–67 [in Russian]
36. Barnett R.E., Younga J., Harris B., Keskey R.C., Nisbett D., Perry J., Cheadle W.G. Accuracy of computed tomography in small bowel obstruction. *Am Surg*. 2013; 79 (6): 641–643.
37. Fenner J., Wright B., Emberey J., Spencer P., Gillott R., Summers A., Hutchinson C., Lawford P., Brenchley P., Bardhan K.D. Towards radiological diagnosis of abdominal adhesions based on motion signatures derived from sequences of cine-MRI images. *Phys Med*. 2014 Jun; 30 (4): 437–47. doi: 10.1016/j.ejmp.2013.12.002.
38. Azzam A.Z., Yousef S.M. Periumbilical ultrasonic-guided saline infusion technique (PUGSI): A step for safer laparoscopy on high risk patients for adhesions. *Middle East Fertility Soc J*. 2013; 18: 182–186. doi: 10.1016/j.mefs.2013.03.003.
39. Tabibian N., Swehli E., Boyd A., Umbreen A., Tabibian J.H. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017 Jan 31; 15: 9–13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.021.
40. Tikhonov V.I., Plotnikov M.B., Logvinov S.V., Grishchenko M.Yu., Shkatov D.A. Influence of the antioxidant complex on the adhesion processes in the experiment. *Questions of reconstructive and plastic surgery*. 2014; 48 (1): 31–40. [in Russian]
41. Feskov A.E., Gavrikov A.E. Peritoneal adhesions: pathogenesis and prophylaxis. *News of medicine and pharmacy*. 2014; 522 (20): 14–16. [in Russian]
42. Almagbaev Y.Y., Kyzhyrov Zh.N., Akzholova N.D., Fakhradiyev I.R., Baimakhanov B.B., Abildaev D.A., Balgabayeva A.M., Isahanova U.I., Meukenova E.B., Kazieva A.M., Kaldybek M.M., Serikyzy L., Altai M.M. To the issue of prevention of adhesions. *Science and peace*. 2016; 31 (3): 70–72. [in Russian]
43. Nasrtdinov I.G., Ishkinin R.E., Garipov I.I. Antiseptic methods of abdominal cavity treatment. *New science: problems and prospects*. 2016; (4–2): 30–33. [in Russian]

44. *Lipatov V.A.* The concept of prophylaxis of postoperative adhesions of the abdominal cavity with the use of barrier means (experimental and clinical study). Kursk. 2013. 219. [in Russian]
45. *Boyko V.V., Evtushenko D.A.* The method of preventing adhesion in previously operated patients on the organs of the abdominal cavity. Innovations in science. 2013; 25: 177–181. [in Russian]
46. *Samartsev V.A., Kuznetsova M.V., Gavrilov V.A., Kuznetsova M.P., Parshakov A.A.* Antiadhesion barriers in abdominal surgery: the current state of the problem. Perm medical journal. 2017; 34 (2): 87–93. [in Russian]
47. *Plechev V.V., Latypov R.Z., Timerbulatov V.M.* Surgery of peritoneal adhesion (guideline). Ufa, 2015; 748. [in Russian]
48. *Saed G.M., Fletcher N.M., Diamond M.P.* The Creation of a Model for Ex Vivo Development of Postoperative Adhesions. Reprod Sci. 2016 May; 23 (5): 610–612. doi: 10.1177/1933719115607997.
49. *Mamatov N.N., Sopuyev A.A., Abdiev A.Sh., Akmatov T.A., Sydykov N.Zh., Ovcharenko K.E.* Evaluation of the effectiveness of intra-operative ointment prophylaxis of adhesive disease of the abdominal cavity. Modern problems of science and education. 2013; 5: 340–347. [in Russian]
50. *Meshkova O.A., Bogdanova D.Yu., Matveev N.L., Kurganov I.A.* The use of modern antiseptic drugs in surgery. Endoscopic surgery. 2015; 21 (3): 37–42. doi: 10.17116/endoskop201521337-42 [in Russian].
51. *Shurygina I.A., Ayushinov N.I., Shurygin M.G.* Evaluation of the effectiveness and safety of Adept application for the prevention of adhesion in the abdominal cavity in the experiment. Experimental surgery. Surgery news. 2017; 25 (1): 14–19. [in Russian]
52. *Poehnert D., Grethe L., Maegel L., Jonigk D., Lippmann T., Kaltenborn A., Schrem H., Klempnauer J., Winny M.* Evaluation of the Effectiveness of Peritoneal Adhesion Prevention Devices in a Rat Model. Int J Med Sci. 2016 Jun 30; 13 (7): 524–32. doi: 10.7150/ijms.15167.
53. *Klink C.D., Schickhaus P., Binnebösel M., Jockenhoevel S., Rosch R., Tolba R., Neumann U.P., Klinge U.* Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. BMC Surg. 2013 Sep 10; 13: 34. doi: 10.1186/1471-2482-13-34.
54. *Almabaev Y.A., Fakhradiyev I.R., Akzholova N.D.* Antisephalic barrier means. Science and peace. 2016; 1: 65–68. [in Russian]
55. *Arslan E., Irkorucu O., Sozutek A., Cetinkumar S., Reyhan E., Yaman A., Doran F.* The potential efficacy of Surventa and Seprafilm on preventing intra-abdominal adhesions in rats. Acta Cirúrg Brasil. 2016; 31 (6): 389. doi:10.1590/S0102-865020160060000005.
56. *Naito M., Ogura N., Yamanashi T., Sato T., Nakamura T., Miura H., Tsutsui A., Sakamoto Y., Tanaka R., Kumagai Y., Watanabe M.* Prospective randomized controlled study on the validity and safety of an absorbable adhesion barrier (Interceed®) made of oxidized regenerated cellulose for laparoscopic colorectal surgery. Asian J Endosc Surg. 2017 Feb; 10 (1): 7–11. doi: 10.1111/ases.12334.
57. *Aliyev S.R., Siluyanov S.V.* The first experience of using an anti-collagen collagen membrane in operations on the abdominal and pelvic organs. Breast cancer. 2015; (13): 789. [in Russian]
58. *Gorsky V.A., Sivkov A.S., Agapov M.A., Titkov B.E., Shadsky S.O.* The first experience of intra-abdominal use of a single-layered collagen plate. Surgery. 2015; 5: 64–66. [in Russian]

Received 7.11.17
Accepted 1.02.18

ABOUT THE AUTHORS

Foat Sh. Akhmetzyanov, MD, Professor, Head of Department of Oncology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Volga Federal Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation (Kazan, Russia). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. Scopus Author ID: 6506033368. ResearcherID: F-4740-2016. ORCID: 0000-0002-4516-1997.

Vasily I. Egorov, MD, PhD, Department of Oncology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). E-mail: drvasiliy21@gmail.com. Scopus Author ID: 57194534032. ResearcherID: P-3359-2017. ORCID: 0000-0002-6603-1390.

Luybov E. Ankhimova, 6th student of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: luba.anhimova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4232-978X.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-104-110

УДК: 616.33-006.6-08-059-036.65-089

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Евдокимов Л.В., Титова Л.Н., Кудрявцев Д.Д., Агабабян Т.А., Куприянова Е.И. Хирургическое лечение регионарного рецидива рака желудка после комбинированного лечения с неоадьювантной химиолучевой терапией (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 104–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-104-110.

For citation: Skoropad V.Yu., Kostyuk I.P., Evdokimov L.V., Titova L.N., Kudryavtsev D.D., Agababian T.A., Kuprianova E.I. Surgical treatment of regional recurrence from gastric cancer after multimodal treatment with neoadjuvant chemoradiotherapy (a case report). Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 104–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-104-110.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА РАКА ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**В.Ю. Скоропад, И.П. Костюк, Л.В. Евдокимов, Л.Н. Титова, Д.Д. Кудрявцев,
Т.А. Агабабян, Е.И. Куприянова**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Актуальность. Рак желудка сохраняет ведущие позиции среди показателей онкологической заболеваемости и смертности в России и в мире. Несмотря на прогресс в диагностике, хирургическом и комбинированном лечении (расширение объема лимфодиссекции, применение адьювантной химиотерапии), общая пятилетняя выживаемость не превышает 25–30 %, а отдаленные метастазы и локо-регионарные рецидивы развиваются более чем у 50 % больных. Рецидивы заболевания связаны не только с уже имеющимися на момент операции микрометастазами; раковыми комплексами, не удаленными в процессе операции, но и с диссеминацией опухолевых клеток в процессе мобилизации желудка или при лимфодиссекции. Даже после выполнения радикального хирургического вмешательства прогноз остается крайне неблагоприятным. Стандартизированных методов лечения изолированных регионарных рецидивов до сих пор не разработано. **Описание.** Представлено клиническое наблюдение пациента 75 лет с диагнозом: Рак проксимального отдела желудка, по результатам морфологического заключения выявлена высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка. По поводу основного заболевания проведено комплексное лечение, на первом этапе выполнена неоадьювантная химиолучевая терапия (СОД 45 Гр по методике суперфракционирования), конкурентная химиотерапия по модифицированной схеме Сарох, с последующей гастрэктомией и лимфодиссекцией D2. При контрольном обследовании выявлен изолированный регионарный рецидив рака желудка. На мультидисциплинарном консилиуме решено провести хирургическое лечение. **Заключение.** Тактика лечения при регионарном рецидиве рака желудка не стандартизована, при этом хирургическое лечение является методом выбора, особенно в тех случаях, когда больному уже была проведена неоадьювантная химиолучевая терапия. По данным литературы, медиана выживаемости таких пациентов не превышает нескольких месяцев. Ключевым моментом, определяющим эффективность неоадьювантной терапии, является достижение полного или выраженного лечебного патоморфоза, что, по данным зарубежных авторов, выражается в статистическом повышении показателя выживаемости по сравнению с хирургическим подходом. В связи с этим крайне важным представляется поиск иммуногистохимических, молекулярно-генетических маркеров, с помощью которых можно было бы прогнозировать ответ опухоли на неоадьювантную терапию для ее проведения только у потенциальных «респондентов»

Ключевые слова: рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия, регионарный рецидив, хирургическое лечение.

Отдаленные результаты хирургического лечения местно- и регионарно-распространенного рака желудка неутешительны. Основной причиной смерти является развитие рецидивов и отдаленных метастазов, которые у подавляющего числа больных являются инкурабельными, продолжительность жизни после их развития не превышает нескольких месяцев [1–6]. Сообщения об успешном хирургическом лечении регионарного рецидива, как и отдаленных метастазов, единичны [3, 4, 7, 8]. К регионарному (внепросветному) рецидиву относят возобновление опухолевого роста в мягких тканях ложа опухоли, окружающих структурах, а также лимфатических узлах этой зоны [2–4]. Применение расширенной лимфодиссекции, а также нео- и адьювантной терапии привело к значительному снижению частоты регионарных рецидивов [2, 9, 10], однако не исключило их развитие. Наибольшее клиническое значение имеют изолированные регионарные рецидивы, такие случаи редки, и подходы к их лечению не разработаны.

Больной Г., 75 лет (1938 г.р.), был госпитализирован в МРНЦ 29 октября 2013 г. с диагнозом: Рак проксимального отдела желудка. Из анамнеза известно, что в сентябре 2013 г. появились жалобы на общую слабость, периодические боли в эпигастрии, дисфагию. С 19.10 по 22.10.13 больной находился на стационарном лечении по месту жительства с клиникой желудочного кровотечения, при ФГДС в кардиальном отделе желудка было выявлено опухолевидное образование размером 35 мм с изъязвлением. После проведения консервативной гемостатической и гемотрансфузионной терапии больной был выписан под наблюдение онколога по месту жительства.

Больной обратился в МРНЦ, где на амбулаторном этапе при выполнении повторной ФГДС была диагностирована язвенно-инфильтративная опухоль кардиального отдела желудка: при гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка на фоне папиллярной аденомы.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные. В общем анализе крови анемия (гемоглобин – 105 г/л). При СКТ исследовании была выявлена опухоль проксимальной трети желудка с признаками вовлечения связочного аппарата органа и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Высказано подозрение на вовлечение левой ножки диафрагмы в опухолевый процесс. Таким образом, был выставлен следующий клинический диагноз: Рак проксимального отдела желудка cT4aN2M0 – IIIb ст. Сопутствующие заболевания: ИБС; ПИКС (2005 г.); атеросклероз аорты, коронарных артерий; пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии; артериальная гипертензия III ст., риск развития ССО – IV.

С учетом распространенности опухолевого процесса, на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении на первом этапе лечения курса химиолучевой терапии. С 14.11 по 6.12.13 был проведен курс неoadъювантной химиолучевой терапии: СОД 45 Гр, разовая очаговая доза подводилась по методике суперфракционирования дозы 1 + 1,5 Гр с интервалом между фракциями 4–5 ч, что соответствует 84 ед. ВДФ, и изозффективно 50 Гр классического фракционирования. Применяли статическое трехпольное облучение высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20» с энергией тормозного пучка 6 МэВ. Продолжительность курса облучения составила 18 дней (с учетом выходных – 24 дня). Химиотерапия проводилась конкурентно следующими препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии; оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно капельно в 1-й и 21-й дни. Лечение больной перенес удовлетворительно, наблюдалась гастроинтестинальная и гематологическая токсичность I ст.

При контрольном обследовании по данным СКТ отмечена положительная динамика, заключающаяся в уменьшении размеров и распространенности первичной опухоли, а также в уменьшении количества и размеров регионарных лимфатических узлов. 21 января 2014 г. в МРНЦ была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При ревизии данных за наличие отдаленных метастазов не получено; стенозирующая опухоль, размерами 3×3 см, циркулярно поражает кардиальный и субкардиальный отделы желудка. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое заключение: аденокарцинома кишечного типа с участками коллоидного рака, изъязвлением и инвазивным ростом на всю толщину стенки желудка и в малый сальник. В краях резекции клеток опухоли не выявлено. В 3 лимфатических узлах малого сальника – метастазы аналогичного строения. Терапевтический патоморфоз I степени по Г.А. Лавниковой (рис. 1, 2).

Заключительный основной диагноз: Рак проксимального отдела желудка cT4aN2M0 (IIIb ст.); химиолучевая терапия (СОД 45 Гр + модифицированная схема CAPOX); гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 (21.01.2014), ypT3N2M0 (IIIA ст.). Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сут после операции, под наблюдение онколога по месту жительства. Было рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии (схема CAPOX, 6 циклов).

Повторное обращение и госпитализация в МРНЦ 28.09.15. с жалобами на слабость, нарушение прохождения пищи, похудание. Ухудшение состояния отмечает с июля 2015 г. При осмотре состояние средней тяжести; больной истощен – при росте 180 см, вес – 52 кг (ИМТ=16 кг/м²). Ла-

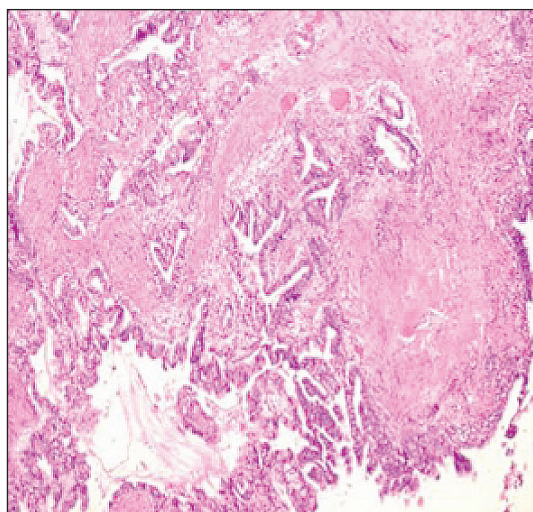


Рис. 1. Микрофото. Фрагменты стенки желудка с очагом инвазивного роста муцинозной (коллоидной) аденокарциномы. Опухоль преобладает над фиброзными изменениями стромы, более 50 % опухоли сохранено – терапевтический патоморфоз I степени по Г.А. Лавниковой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

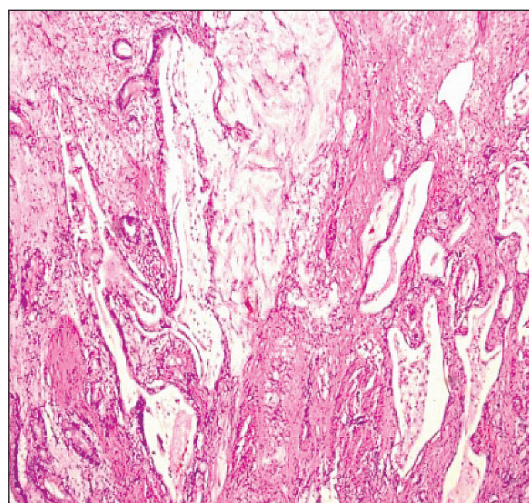


Рис. 2. Микрофото. Фрагменты стенки желудка с инвазивным ростом умереннодифференцированной аденокарциномы кишечного типа по Лаурену (тот же препарат). Опухоль преобладает над фиброзными изменениями стромы, более 50 % опухоли сохранено – терапевтический патоморфоз I степени по Г.А. Лавниковой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

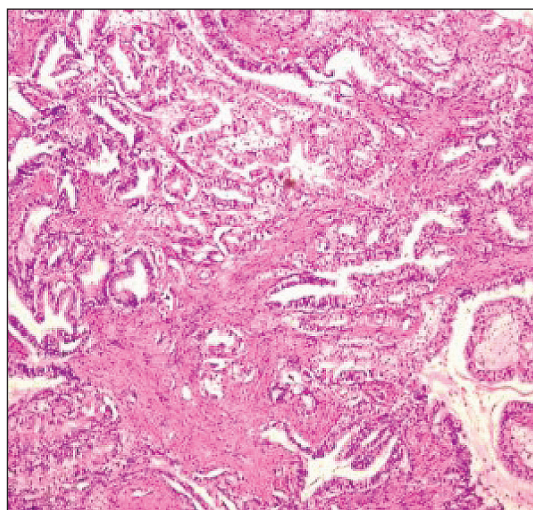


Рис. 3. Микрофото. Фрагменты препарата рецидивной опухоли: среди грубоволокнистой соединительной ткани стромы инвазивный рост аденокарциномы кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

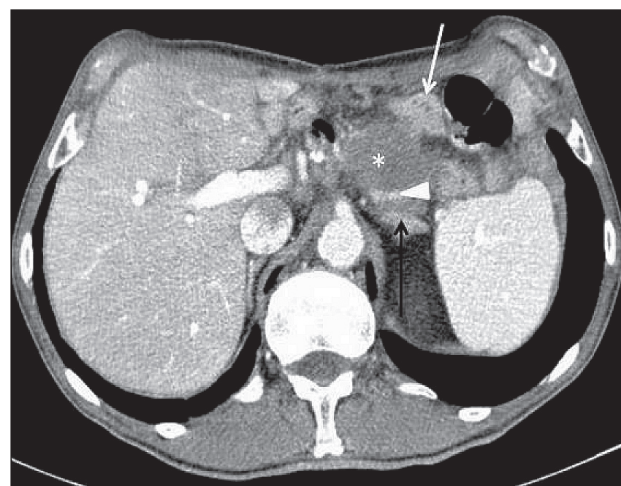


Рис. 4. СКТ органов брюшной полости. Рецидивная опухоль в ложе удаленного желудка (звездочка) с вовлечением в процесс отводящей петли тонкой кишки (белая стрелка), селезеночной артерии (головка стрелки) и левого надпочечника (черная стрелка)

бораторно отмечается умеренный лейкоцитоз, увеличение общего билирубина (39,9 мкмоль/л) за счет непрямого (32,5 мкмоль/л) и прямой (7,4 мкмоль/л) фракций.

По данным СКТ органов брюшной полости, в зоне оперативного вмешательства, в поддиафрагмальном пространстве определяется рецидивная опухоль неправильной формы, с нечеткими контурами, неоднородной структуры за счет участков пониженной плотности, слабо накапливающая рентгеноконтрастное вещество, размерами 60×47×45 мм. Образование плотно, без четких границ прилежит к отводящей петле тонкой

кишки, распространяется на стенку поперечно-ободочной кишки, тело поджелудочной железы и левый надпочечник (рис. 4).

С 29.09 по 05.10.15 проводилась кардиотропная и метаболическая предоперационная подготовка. 6.10.15 выполнена операция в объеме: удаление локорегионарного рецидива рака желудка с корпорокаудальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, резекцией сухожильного центра и ножек диафрагмы, поперечно-ободочной кишки, левого надпочечника, дистальной трети грудного отдела пищевода, тощей кишки. При ревизии: в брюшной полости выраженный послеоперацион-

ный спаечный процесс. Опухолевый конгломерат включает хвост и тело поджелудочной железы, участок поперечно-ободочной кишки, сухожильный центр и ножки диафрагмы, участок тощей кишки и зону пищеводно-кишечного анастомоза. Длительность операции составила 4 ч 55 мин, кровопотеря – 600 мл. В раннем послеоперационном периоде наблюдались явления ограниченного панкреонекроза, потребовавшие выполнения релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости.

Макропрепарат: органокомплекс, размерами 15×7×4 см, состоящий из прочно спаянных между собой плотной белесоватой опухоли (5×5×4 см), селезенки (9×6×3 см), дистальных отделов поджелудочной железы (7×1,6×1,5 см), надпочечника (4×0,8×1,5 см), фрагментов толстой (5 см длиной) и тонкой (7 см длиной) кишки, а также участка жировой клетчатки (6×3×10 см), покрывающей надпочечник и поджелудочную железу. Гистологическое заключение: опухоль представляет собой коллагенизированную фиброзную ткань, между волокнами которой многочисленные структуры железистого рака. Опухоль врастает в поджелудочную железу, надпочечник, стенку толстой кишки, прорастая ее до уровня слизистой оболочки, серозную оболочку тонкой кишки.

Больной выписан 28.10.15, в удовлетворительном состоянии, под наблюдение онколога по месту жительства, рекомендовано проведение химиотерапии. По сведениям Брянского ООД, умер в июне 2017 г. от прогрессирования опухоли.

Обсуждение

Несмотря на достижения в области хирургии, лучевой и химиотерапии, в абсолютном большинстве случаев рецидивы и метастазы рака желудка являются инкурабельными, причем продолжительность жизни больных не зависит от локализации и вида рецидива [1, 4]. Прогноз при локо-регионарном рецидиве неблагоприятный, медиана выживаемости не превышает 5 мес, а радикальные операции выполнимы не более чем у 3 % больных [3, 4]. Наиболее часто регионарные рецидивы выявляются одновременно с отдаленными метастазами, и именно последние определяют исход заболевания. Наибольшее клиническое значение имеют изолированные регионарные рецидивы, которые при современном состоянии хирургии рака желудка встречаются у 2–8 % радикально оперированных больных [2, 4].

Источником развития рецидива могут быть как не удаленные во время операции опухолевые комплексы, так и диссеминация раковых клеток в процессе мобилизации желудка и выполнения лимфодиссекции [1, 4, 6]. К. Takebayashi et al. [6] в клинко-экспериментальном исследовании

убедительно продемонстрировали наличие интраоперационной диссеминации жизнеспособных раковых клеток (Ki67-позитивных), которые в последующем приводили к развитию канцероматоза брюшины.

Неоадьювантная терапия – единственный метод лечения, который не только в наиболее ранние сроки оказывает системное воздействие на микрометастазы, но и способен снизить способность диссеминированных во время операции опухолевых клеток к адгезии, пролиферации, и в конечном итоге к реализации метастазов [9, 10]. В наиболее доказательных публикациях последних лет было показано, что применение неоадьювантной терапии у больных местнораспространенным раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта улучшает выживаемость по сравнению с только хирургическим лечением [9–12].

При развитии регионарного рецидива результаты лечения рака желудка крайне неудовлетворительные, имеются лишь единичные сообщения об успешных оперативных вмешательствах [3, 4, 7, 8]. В лечении рецидивов после хирургического лечения могут рассматриваться консервативные подходы (нами ранее было описано наблюдение более чем 5-летней выживаемости после проведения химиолучевой терапии по поводу морфологически подтвержденного регионарного рецидива рака желудка [11]). Однако при развитии рецидивов после неоадьювантной терапии альтернативы хирургическому лечению нет.

В МРНЦ накоплен значительный опыт применения неоадьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеальной зоны (более 70 больных). Регионарный рецидив был диагностирован только в одном случае (данное наблюдение). По сведениям зарубежных авторов, ключевым моментом, определяющим эффективность неоадьювантной терапии, является достижение полного или выраженного лечебного патоморфоза. Этого удается добиться у 30–40 % больных, и в этом случае показатели выживаемости статистически значимо превышают аналогичные при хирургическом лечении [12–14]. В данном наблюдении имел место патоморфоз I степени, что, возможно, и не позволило предотвратить развитие рецидива. В связи с этим крайне важным представляется поиск иммуногистохимических, молекулярно-генетических маркеров, с помощью которых можно было бы прогнозировать ответ опухоли на неоадьювантную терапию для ее проведения только у потенциальных «респондентов».

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–17 гг., промежуточные итоги выполнения нашли отражение в обобщающей публикации [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F., Turnbull A.D., Bains M., Karpeh M.S. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Nov; 240 (5): 808–816. doi: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15
2. Muratore A., Zimmitti G., Lo Tesoriere R., Mellano A., Massucco P., Capussotti L. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun; 35 (6): 588–92. doi: 10.1016/j.ejso.2008.12.012
3. Lehnert T., Rudek B., Buhl K., Golling M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun; 28 (4): 455–61.
4. Yoo C.Y., Noh S.H., Shin D.W., Choi S.H., Min J.S. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000 Feb; 87 (2): 236–42. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x
5. Dikken J.L., van de Velde C.J., Coit D.G., Shah M.A., Verheij M., Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jan; 5 (1): 49–69. doi: 10.1177/1756283X11410771
6. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun; 21 (6): 1991–7. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9
7. Вашихмадзе Л.А., Бутенко А.В., Савинов В.А., Петрова В.В. Возможность выполнения мультивисцеральных резекций при регионарном рецидиве рака желудка. *Российский онкологический журнал.* 1998; 4: 53–54.
8. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) *Практическая онкология.* 2014; 15 (2): 93–100.
9. Koukourakis G.V. Evidence based radiation therapy for locally advanced resectable and unresectable gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2011 Sep 15; 3(9): 131–6. doi: 10.4251/wjgo.v3.i9.131
10. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today.* 2017 Nov; 47 (11): 1295–1302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y
11. Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Мозеров С.А. Химиолучевая терапия при регионарном рецидиве рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2015; 5: 49–52. doi:10.17116/onkolog20154549-52
12. Ronellenfitsch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slinger T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013 Oct; 49 (15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029
13. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5
14. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015 Mar; 22 (3): 787–92. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9
15. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017; 26 (2): 26–40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

Поступила 15.02.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID: E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Костюк Игорь Петрович, доктор медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: dr.igor.kostyuk@gmail.com. SPIN-код: 7237-8531. Researcher ID: E-3158-2018, Author ID: 36710157000. ORCID: 0000-0003-3440-1921.

Евдокимов Леонид Валерьевич, кандидат медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: lyevdokimov@mail.ru. SPIN-код: 2121-6722. Researcher ID: E-2309-2018. Author ID: 750500. ORCID: 0000-0002-9587-0329.

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: md.titova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: k.dm.dm@mail.ru. SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID: C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: tatevik.05@mail.ru. SPIN-код: 5752-3393.

Куприянова Екатерина Ивановна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: kupriyanova1306@gmail.com. SPIN-код: 3557-2386. Researcher ID: E-2368-2018. ORCID: 0000-0001-5856-9759

SURGICAL TREATMENT OF REGIONAL RECURRENCE FROM GASTRIC CANCER AFTER MULTIMODAL TREATMENT WITH NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY (A CASE REPORT)

V.Yu. Skoropad, I.P. Kostyuk, L.V. Evdokimov, L.N. Titova, D.D. Kudryavtsev, T.A. Agababian, E.I. Kuprianova

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
10, Zhukov Street, Obninsk-249031, Kaluga Region, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Background. Gastric cancer is the fourth most common cancer and the second leading cause of cancer-related death worldwide. Despite many advances in the diagnosis and treatment of gastric cancer, the overall five-year survival rate does not exceed 25–30 %, and distant metastases and loco-regional recurrence develop in more than 50 % of patients. Disease recurrence is not only associated with the presence of tumor micro-metastases at the time of surgery, but also with dissemination of tumor cells during mobilization of the stomach or lymph node dissection. Even after performing radical surgery, the prognosis remains extremely unfavorable. No standardized methods of treatment for isolated loco-regional recurrence have been developed yet. Cases of successful treatment of distant metastases and regional recurrence are sporadic. **Case report.** We present the case of a 75-year-old patient with histologically proven well-differentiated tubular adenocarcinoma of the stomach. The patient underwent neoadjuvant chemoradiation therapy (total radiotherapy dose was 45 Gy, modified Capox regimen) followed by gastrectomy and D2 lymph node dissection. The control examination revealed an isolated regional recurrence of gastric cancer. It was decided to perform surgical treatment for isolated regional gastric cancer recurrence. **Conclusion.** There is no *standardized approach* to the treatment of regional recurrence of gastric cancer. Surgical treatment in such cases is a method of choice, especially for patients who previously received neoadjuvant chemoradiotherapy. According to the worldwide literature, the median survival of such patients does not exceed a few months. The key point that determines the effectiveness of neoadjuvant therapy is the achievement of complete or partial pathological response to therapy, thus demonstrating improved survival compared to surgery alone. Therefore, it is extremely important to search for immunohistochemical and molecular genetic markers for predicting tumor response to neoadjuvant therapy in order to administer it for only potential responders.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiation therapy, loco-regional recurrence, surgical treatment

REFERENCES

1. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F., Turnbull A.D., Bains M., Karpeh M.S. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004 Nov; 240 (5): 808–816. doi: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15
2. Muratore A., Zimmiti G., Lo Tesoriere R., Mellano A., Massucco P., Capussotti L. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun; 35 (6): 588–92. doi: 10.1016/j.ejso.2008.12.012.
3. Lehnert T., Rudek B., Buhl K., Golling M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun; 28 (4): 455–61.
4. Yoo C.Y., Noh S.H., Shin D.W., Choi S.H., Min J.S. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000 Feb; 87 (2): 236–42. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x.
5. Dikken J.L., van de Velde C.J., Coit D.G., Shah M.A., Verheij M., Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012 Jan; 5 (1): 49–69. doi: 10.1177/1756283X11410771.
6. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun; 21 (6): 1991–7. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9.
7. Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Savinov V.A., Petrova V.V. The ability to perform multivisceral resections with a regional recurrence of stomach cancer. *Russian Oncology Journal.* 1998; 4: 53–54. [in Russian]
8. Afanashev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cyto-reductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cyto-reduction?). *Practical Oncology.* 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]
9. Koukourakis G.V. Evidence based radiation therapy for locally advanced resectable and unresectable gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2011 Sep 15; 3 (9): 131–6. doi: 10.4251/wjgo.v3.i9.131.
10. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today.* 2017 Nov; 47 (11): 1295–1302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
11. Skoropad V.Yu., Titova L.N., Silantjeva N.K., Agababian T.A., Moserov S.A. Chemoradiotherapy with regional recurrence of stomach cancer. *Oncology. Journal of them. P.A. Herzen.* 2015; 5: 49–52. doi: 10.17116/onkolog20154549-52. [in Russian]
12. Ronellenfitch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slinger T.E., Burmeister B., Kelsen D., Niedzwiecki D., Schuhmacher C., Urba S., van de Velde C., Walsh T.N., Ychou M., Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013 Oct; 49 (15): 3149–58. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
13. Blank S., Stange A., Sisic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
14. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabasaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2015 Mar; 22 (3): 787–92. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
15. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. The synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring the level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26 (2): 26–40. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40. [in Russian]

Received 15.02.18
Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrre.obninsk.ru. Researcher ID: E-2200-2018, ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Igor P. Kostyuk, MD, DSc, Deputy Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID: E-3158-2018. Author ID: 36710157000. ORCID: 0000-0003-3440-1921.

Leonid V. Evdokimov, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID: E-2309-201. Author ID: 750500. ORCID: 0000-0002-9587-0329.

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Dmitriy D. Kudryavtsev, Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID: C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Ekaterina I. Kuprianova, MD, Pathologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID: E-2368-2018. ORCID: 0000-0001-5856-9759.

Для цитирования: Коломейцева А.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., Емельянова Г.С., Бохян В.Ю., Феденко А.А. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного адренокортикального рака. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 111–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117.

For citation: Kolomeytseva A.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F., Emelianova G.S., Bokhian V.Y., Fedenko A.A. Somatostatin receptors as potential therapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 111–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117.

РЕЦЕПТОРЫ СОМАТОСТАТИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Коломейцева¹, В.В. Делекторская¹, Н.Ф. Орел², Г.С. Емельянова³,
В.Ю. Бохян¹, А.А. Феденко¹

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

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: orel.nad@yandex.ru¹

ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва, Россия²

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. E-mail: orel.nad@yandex.ru²

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия³

127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. E-mail: docgalina@mail.ru³

Аннотация

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Терапевтические возможности при диссеминированном АКР ограничены. Изучение новых, более эффективных лекарственных комбинаций, а также поиск молекулярно-биологических мишеней, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению, являются актуальной задачей. **Цель исследования** – изучить экспрессию SSTR 2A и 5-го подтипов в опухолевых образцах пациентов с АКР и возможность применения пролонгированных АС в лечении распространенного АКР. **Материал и методы.** Отделением химиотерапии совместно с отделом патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была проведена работа по определению экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов (SSTR 2A и SSTR 5) с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования образцов ткани опухоли у пациентов с АКР, а также была изучена возможность применения пролонгированных аналогов соматостатина (АС) в лечении распространенного АКР. **Результаты.** ИГХ исследованию были подвергнуты образцы ткани опухоли коры надпочечника от 20 больных распространенным АКР. В исследованной группе пациентов АКР у 10 больных (50 %) определялся негативный (0) ИГХ статус рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли. В 10 наблюдениях (50 %) в клетках опухоли выявлялась экспрессия рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го типов различной степени выраженности. Уровень экспрессии рецепторов оценивался как низкий при слабой иммунореактивности и как высокий – при умеренной и сильной мембранной иммунореактивности. Высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли определялся у 7 больных (35 %) из 20 исследованных наблюдений АКР. **Заключение.** Определение экспрессии SSTR 2A и SSTR 5 в опухолевой ткани больных АКР, а также изучение возможности применения пролонгированных АС в лечении больных распространенным АКР с высоким уровнем экспрессии рецепторов в опухоли является перспективным направлением, однако требуются дальнейшие исследования на большей популяции больных.

Ключевые слова: рецепторы соматостатина, SSTR2A, SSTR5, АКР, аналоги соматостатина.

В последние годы все большее внимание онкологов сосредоточено на изучении редких форм злокачественных новообразований. Зачастую эти опухоли имеют агрессивное течение и неблагоприят-

ный прогноз. Одним из таких заболеваний является АКР – злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость АКР в мире составляет 0,7–2 новых случая на 1 млн на-

селения [1]. В Российской Федерации АКР входит в список орфанных болезней. Эпидемиологические данные об онкологической заболеваемости в России отсутствуют.

АКР является одной из самых злокачественных опухолей человека, на него приходится от 0,04 до 0,2 % всех случаев смерти от рака. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40–50 лет. Около 60–70 % опухолей взрослых являются гормонально активными. Лишь у 35 % пациентов АКР выявляется на ранних стадиях. У остальных пациентов диагностируется либо местнораспространенный процесс с инвазией в окружающие ткани (18 %), либо исходно определяются отдаленные метастазы (47 %) [2].

Лечение АКР представляет сложную задачу. Только хирургический метод без интраоперационного повреждения капсулы опухоли позволяет излечить больного. Однако даже в случае выполнения радикальной операции и добавления в послеоперационном периоде ингибитора стероидогенеза митотана в качестве адъювантной терапии зачастую возникают рецидивы заболевания. Терапевтические возможности при диссеминированном АКР ограничены. В качестве монотерапии при небольшой опухолевой нагрузке может применяться митотан, который обладает как антистероидогенным, так и противоопухолевым эффектом [3]. При исходной обширной диссеминации процесса применяется комбинация митотана и противоопухолевых препаратов этопозиды, доксорубин и цисплатина (режим EDP-M). Однако эффективность ее не превышает 23 % [4, 5]. Во второй линии химиотерапии может применяться комбинация фторпиримидинов и гемцитабина на фоне приема митотана, однако объективный эффект, по данным исследования II фазы, получен только у 7 %, стабилизация болезни наблюдалась у 39,3 % больных [6]. Таким образом, ограниченное число цитостатических препаратов, эффективных при АКР, умеренная чувствительность клеток опухоли к противоопухолевой терапии диктуют необходимость изучения новых, более эффективных лекарственных комбинаций, а также поиска молекулярно-биологических мишеней, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению.

Рецепторы к соматостатину (SSTR 1–5 подтипов) – это семейство G-белок-сопряженных рецепторов, посредством которых соматостатин реализует свои биологические эффекты в организме. Рецепторы соматостатина присутствуют во многих опухолевых клетках, секретирующих гормоны. Наиболее часто избыточная экспрессия соматостатиновых рецепторов определяется на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей. Рецепторы соматостатина являются мишенью для синтетических аналогов соматостатина (АС). Взаимодействуя с определенным подтипом рецепторов,

АС не только подавляют избыточную секрецию гормонов, но и оказывают антипролиферативный эффект, тормозят ангиогенез, индуцируют апоптоз клеток опухоли [7–9]. В России в клинической практике широко применяются два аналога соматостатина пролонгированного действия – октреотид и ланреотид. Оба препарата обладают высокой аффинностью к рецепторам SST2 и SST5.

Ряд исследований показывает, что клетки рака коры надпочечника экспрессируют рецепторы соматостатина и могут представлять собой мишень для АС, расширяя терапевтические возможности при распространенном АКР [10, 11]. В 2017 г. в материалах ENETS отечественными учеными была опубликована работа, посвященная изучению экспрессии SSTR 2-го и 5-го подтипов на 10 послеоперационных образцах опухолевой ткани больных АКР. Диффузная или фокальная экспрессия SSTR 2 и/или SSTR 5 определялась в 7 из 10 образцов (70 %). Экспрессия SSTR 2 была обнаружена в 3 (30 %), SSTR 5 – в 6 (60 %) случаях. Коэкспрессия рецепторов данных типов наблюдалась в 2 (20 %) образцах [12].

Отделением химиотерапии совместно с отделом патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится работа по определению экспрессии SSTR 2A и 5-го подтипов в опухолевых образцах пациентов с АКР, а также изучению возможности применения пролонгированных АС в лечении распространенного АКР.

Материал и методы

С целью выявления экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование образцов ткани опухоли от 20 больных распространенным АКР (табл. 1). Для изучения экспрессии рецепторов соматостатина был использован операционный материал опухолей больных АКР. ИГХ исследование выполнялось на серийных парафиновых срезах опухолевой ткани с помощью биотин-стрепавидинового иммунопероксидазного метода.

Для ИГХ анализа экспрессии рецепторов соматостатина в клетках опухоли были использованы моноклональные антитела к SSTR2A (клон UMB-1) и SSTR5 (клон UMB-4) («Epitomics»). При оценке иммунореактивности учитывалось только мембранное окрашивание опухолевых клеток. Реакция считалась негативной (0) при отсутствии окрашивания и позитивной (+) при окрашивании более 10 % опухолевых клеток. При этом позитивную иммунореактивность оценивали как 1+ при слабом окрашивании мембран, наблюдаемом при большом увеличении микроскопа ($\times 400$), 2+ при сильном (умеренном), но не полном мембранном окрашивании и 3+ при сильном окрашивании всей мембраны опухолевых клеток [13]. Оценка реак-

Таблица 1

Характеристика пациентов с распространенным АКР

Параметры	Число больных (n=20)
Пол	
Мужчины	10 (50 %)
Женщины	10 (50 %)
Средний возраст (min-max), лет	48 ± 11,9 (27–68)
ECOG	
0	6 (30 %)
1	13 (65 %)
2	1 (5 %)
Количество проведенных линий химиотерапии	
1 линия	14 (70 %)
2 линии	6 (30 %)
Источник исследуемого образца опухоли	
Первичная опухоль	11 (55 %)
Метастатические узлы	9 (45 %)

Таблица 2

Результаты ИГХ анализа экспрессии SSTR2A и SSTR5

ИГХ статус рецепторов в опухоли	Число больных (n=20)
Негативный	10 (50 %)
Слабопозитивный по SSTR5	2 (10 %)
Слабопозитивный по SSTR2A и SSTR5	1 (5 %)
Умереннопозитивный по SSTR5	3 (15 %)
Умереннопозитивный по SSTR2A и SSTR5	2 (10 %)
Сильнопозитивный по SSTR5	1 (5 %)
Сильнопозитивный по SSTR2A и SSTR5	1 (5 %)

ции «2+/3+» соответствовала высокому уровню экспрессии и «0/1+» – низкому уровню экспрессии рецепторов. Цитоплазматическая реакция не учитывалась при анализе экспрессии рецепторов в клетках опухоли.

Результаты

У 10 больных (50 %) ИГХ статус рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли определялся как негативный. Из них в 8 образцах выявлялась зернистая цитоплазматическая реакция, возможно, за счет интернализации рецепторов. В оставшихся 10 опухолевых образцах (50 %) определялась экспрессия рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го подтипов, при этом уровень мембранной иммунореактивности значительно варьировал (от слабо- до сильнопозитивного). Подробная характеристика результатов ИГХ-анализа экспрессии SSTR2A и SSTR5 представлена в табл. 2. Высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го подтипов в опухоли (2+/3+) выявлен у 7 (35 %) больных АКР, включая двух пациентов (10 %) с сильнопозитивной реакцией и 5 больных (25 %) с умеренно позитивной реакцией в клетках опухоли.

Приводим клинический случай применения аналогов соматостатина у пациентки с распростра-

ненным АКР и позитивным статусом экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли надпочечника.

Пациентке Е., 61 год, в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко в ноябре 2011 г. по поводу рака коры левого надпочечника была выполнена адреналэктомия слева, тромбэктомия из левой почечной вены. В июле 2010 г. по поводу рецидива заболевания выполнено удаление рецидивного узла в забрюшинном пространстве, нефрэктомия слева. В марте 2011 г. выявлен продолженный рост опухоли. С апреля 2011 г. по март 2012 г. получала митотан со стабилизацией процесса. В июле и октябре 2012 г. по поводу прогрессирования заболевания в брюшной полости и забрюшинном пространстве выполнено удаление рецидивных опухолевых узлов. С мая по октябрь 2013 г. по поводу очередного прогрессирования в брюшной полости, появления очагов в легких проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме EDP-M: этопозид + доксорубицин + цисплатин на фоне непрерывного приема митотана со стабилизацией опухолевого процесса. В феврале–апреле 2014 г. выявлен рост и появление новых метастазов в брюшной полости и легких, по поводу чего было выполнено последовательное удаление рецидивных узлов в брюшной полости, торакоскопическая резекция

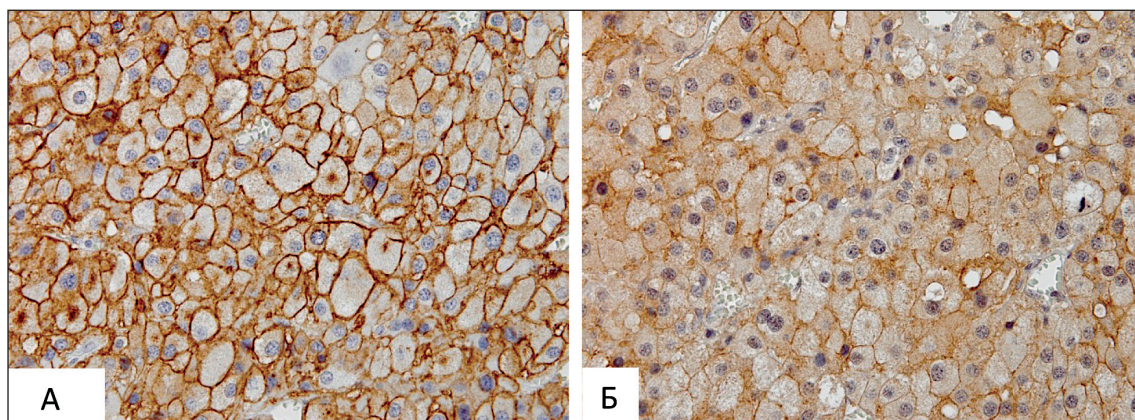


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия рецепторов соматостатина в клетках АКР:

А) экспрессия SSTR2A в клетках опухоли в виде сильной полной мембранной реакции (3+); Б) экспрессия SSTR5 в клетках опухоли в виде умеренной неполной мембранной реакции (2+), $\times 400$. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

нижней доли правого легкого. Очередное прогрессирование – в сентябре 2016 г. В октябре 2016 г., феврале 2017 г. выполнялись удаление рецидивных узлов, атипичная резекция печени, холецистэктомия, спленэктомия, в марте 2017 г. – атипичная резекция верхней доли правого легкого, резекция боковых отростков 3–4 ребер справа.

В послеоперационном периоде с целью определения лекарственной чувствительности к АС выполнено ИГХ-исследование удаленных из брюшной полости опухолевых узлов на наличие экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов. В результате ИГХ выявлено, что большинство клеток опухоли экспрессируют SSTR2A в виде полного сильного окрашивания мембраны (3+) (рис. 1а). Экспрессия SSTR5 наблюдалась в части клеток опухоли (около 30 %), была несколько слабее по интенсивности (2+) и более гетерогенна по сравнению с SSTR2A, с участками цитоплазматического окрашивания (рис. 1б). Таким образом, морфологическая картина опухоли соответствовала диагнозу аденокарциномы с позитивным ИГХ статусом рецепторов соматостатина 2A и 5-го типов.

В мае 2017 г. отмечен изолированный рост опухолевого узла в ложе удаленного надпочечника. С июня 2016 г. начата биотерапия пролонгированным АС октреотидом ДЕПО в антипролиферативной дозе 40 мг, внутримышечно, 1 раз в 28 дней. При контрольном исследовании после 2 введений, несмотря на проводимую терапию, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде дальнейшего роста узла в забрюшинном пространстве, появление нового очага в мягких тканях грудной клетки справа, рост метастаза в верхней доле левого легкого. В связи с прогрессированием пациентке на фоне продолжения лечения пролонгированными АС начата химиотерапия 2-й линии.

Обсуждение

Поиск новых терапевтических мишеней при диссеминированном АКР является важной задачей. В исследовании для определения лекарственной чувствительности опухоли у больных АКР к АС проведено ИГХ-исследование 20 послеоперационных образцов опухолевой ткани на наличие экспрессии SSTR2A и SSTR5. Экспрессия различной степени выявлена в 50 % случаев, что несколько ниже аналогичного показателя, представленного отечественными авторами на ENETS 2017 [13]. Возможно, это связано с большим количеством больных, включенных в наше исследование.

По результатам нашей работы лишь у 7 (35 %) больных в опухоли определялся высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина. По аналогии с нейроэндокринными опухолями, в лечении которых широко применяются аналоги соматостатина [7–9], позитивный ИГХ-статус рецепторов в опухоли может являться показателем эффективности лечения аналогами соматостатина. Однако проведение терапии пролонгированными АС пациентке с выявленной коэкспрессией SSTR2A и SSTR5 не увенчалось успехом: после двух введений отмечено прогрессирование процесса.

На наш взгляд, определение экспрессии SSTR 2A и SSTR 5 в опухолевой ткани больных АКР, а также изучение возможности применения пролонгированных АС в лечении больных распространенным АКР с позитивным (2+/3+) ИГХ статусом SSTR2A и SSTR5 в опухоли является перспективным направлением [10, 11]. Однако необходимы дальнейшие исследования на большей популяции больных, которые позволят определить место АС в терапии больных распространенным АКР и целесообразность определения экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли всем без исключения пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8.
2. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010 Mar; 46 (4): 713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
3. De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol*. 2012 Mar; 37 (1): 9–23.
4. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Schteingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Lebouilleux S., Sperone P., Sundin A., Hermesen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilmsink H., Sender M., Edgerly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7; 366 (23): 2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
5. Коломеева А.А., Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Переводчикова Н.И., Бохан В.Ю., Феденко А.А. Опыт применения схемы химиотерапии EDP-M (этопозид + доксорубин + цисплатин + митотан) в 1-й линии лечения пациентов с распространенным adrenocortical раком в Российской Федерации. *Современная онкология*. 2017; 19 (3): 42–45.
6. Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M., Santini D., Vincenzi B., Badalamenti G., Intrivici C., Del Buono S., De Francia S., Kalomirakis E., Ratti R., Angeli A., Dogliotti L., Papotti M., Terzolo M., Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21; 17 (2): 445–53. doi: 10.1677/ERC-09-0281.
7. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
8. Caplin M.E., Pavel M., Ruzsniowski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16; 371 (16): 1556–7. doi: 10.1056/NEJMc1409757.
9. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28; 16 (24): 2963–70.
10. Mariniello B., Finco I., Sartorato P., Patalano A., Iacobone M., Guzzardo V., Fassina A., Mantero F. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun; 34 (6): e131–8. doi: 10.3275/7324. Epub 2010 Oct 27.
11. Germano A., Rapa I., Duregon E., Votta A., Giorcelli J., Buttigliero C., Scagliotti G.V., Volante M., Terzolo M., Papotti M. Tissue Expression and Pharmacological In Vitro Analyses of mTOR and SSTR Pathways in Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2017 Jun; 28 (2): 95–102. doi: 10.1007/s12022-017-9473-8.
12. Voronkova I.A., Gurevich L.E., Kazanceva I.A., Krivosheev A., Britvin T.A., Korsakova N.A., Ashevskaya V.E. Somatostatin Receptor Expression in Adrenocortical Carcinoma. 14th Annual ENETS conference. 2017; Abst. 1641. 230.
13. Körner M., Waser B., Schonbrunn A., Perren A., Reubi J.C. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol*. 2012 Feb; 36 (2): 242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.

Поступила 14.02.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коломеева Алина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: almed2002@mail.ru. SPIN-код: 1899-8316. ORCID ID: 0000-0002-6762-9511.

Делекторская Вера Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: delectorskaya@yandex.ru. SPIN-код: 4801-7329. Researcher ID: J-5437-2016. Scopus Author ID: 6506580380. ORCID ID: 0000-0002-4550-2069.

Орел Надежда Федоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: orel.nad@yandex.ru.

Емельянова Галина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: docgalina@mail.ru.

Бохан Юрий Юрикович, доктор медицинских наук, и.о. заведующего хирургическим отделением № 2 диагностики опухолей, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: b.vagan@mail.ru. SPIN-код: 1040-0138. ORCID: 0000-0002-9066-5190. Scopus Author ID: 6507344683.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

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

SOMATOSTATIN RECEPTORS AS POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS IN THE TREATMENT OF ADVANCED ADRENOCORTICAL CANCER. A CASE REPORT

A.A. Kolomeytseva¹, V.V. Delektorskaya¹, N.F. Orel², G.S. Emelianova³,
V.Y. Bokhian¹, A.A. Fedenko¹

FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: almed2002@mail.ru¹

Oncology Department of Russian Medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia²

2/1, Barrikadnaya Street, 125993-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru²

Oncology Department of A.I. Evdokimova Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia³

20, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru³

Abstract

Background. Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignancy of the adrenal cortex. Therapeutic options for advanced ACC are limited. It is necessary to study new and more effective drug combinations and tumor biological targets. **The purpose of the study** was to determine the expression of somatostatin receptor subtypes 2A and (SSTR 2A and SSTR 5) using immunohistochemical (IHC) analysis of tumor tissue samples in patients with ACC, as well as to study the feasibility of using prolonged analogues of somatostatin in the treatment of advanced ACC. **Material and methods.** The expression of SSTR 2A and SSTR 5 was analyzed using immunohistochemistry of tumor tissue samples from 20 patients with advanced ACC. **Results.** The negative (0) IHC status of SSTR 2A and SSTR 5 was determined in 10 patients (50 %). A different staining intensity of SSTR 2A and SSTR 5 expression was found in tumor cells of 10 patients (50 %). The low SSTR expression was associated with low membrane immunoreactivity and high SSTR expression was associated with moderate and strong immunoreactivity. High level of somatostatin receptor expression was detected in 7 patients (35 %). **Conclusion.** The detection of SSTR 2A and SSTR 5 expression in tumor tissue of patients with advanced ACC, as well as the study of feasibility of using prolonged somatostatin analogs are promising in the treatment of patients with high receptor expression, however, further research is required.

Key words: somatostatin receptors, SSTR 2A, SSTR 5, ACC, somatostatin analogs.

REFERENCES

1. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porgiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8.
2. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010 Mar; 46 (4): 713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
3. De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. Minerva Endocrinol. 2012 Mar; 37 (1): 9–23.
4. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Schteingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Lebouilleux S., Sperone P., Sundin A., Hermesen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilms H., Sender M., Edgerly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012 Jun 7; 366 (23): 2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
5. Kolomeytseva A.A., Emelianova G.S., Gorbunova V.A., Orel N.F., Perepochikova N.I., Bokhian V.Yu., Fedenko A.A. Experience in applying the EDP-M chemotherapy regimen (etoposide + doxorubicin + cisplatin + mitotane) in the 1st line of treatment for patients with advanced adrenocortical cancer in the Russian Federation. Modern oncology. 2017; 19 (3): 42–45. [in Russian]
6. Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M., Santini D., Vincenzi B., Badalamenti G., Intrivici C., Del Buono S., De Francia S., Kalomirakis E., Ratti R., Angeli A., Dogliotti L., Papotti M., Terzolo M., Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. Endocr Relat Cancer. 2010 Apr 21; 17 (2): 445–53. doi: 10.1677/ERC-09-0281.
7. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
8. Caplin M.E., Pavel M., Ruzsniowski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Oct 16; 371 (16): 1556–7. doi: 10.1056/NEJMc1409757.
9. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2010 Jun 28; 16 (24): 2963–70.
10. Mariniello B., Finco I., Sartorato P., Patalano A., Iacobone M., Guzzardo V., Fassina A., Mantero F. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. J Endocrinol Invest. 2011 Jun; 34 (6): e131–8. doi: 10.3275/7324. Epub 2010 Oct 27.
11. Germano A., Rapa I., Duregon E., Votta A., Giorcelli J., Buttigliero C., Scagliotti G.V., Volante M., Terzolo M., Papotti M. Tissue Expression and Pharmacological In Vitro Analyses of mTOR and SSTR Pathways in Adrenocortical Carcinoma. Endocr Pathol. 2017 Jun; 28 (2): 95–102. doi: 10.1007/s12022-017-9473-8.
12. Voronkova I.A., Gurevich L.E., Kazanceva I.A., Krivosheev A., Britvin T.A., Korsakova N.A., Ashevskaya V.E. Somatostatin Receptor Expression in Adrenocortical Carcinoma. 14th Annual ENETS conference. 2017; Abst. 1641. 230.

13. Körner M., Waser B., Schonbrunn A., Perren A., Reubi J.C. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin recep-

tor targeting. Am J Surg Pathol. 2012 Feb; 36 (2): 242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.

Received 14.02.18

Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: almed2002@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-6762-9511.

Vera V. Delektorskaya, DSc, Head of Histochemistry & Electron Microscopy Laboratory of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: delektorskaya@yandex.ru. Researcher ID: J-5437-2016. Scopus Author ID: 6506580380. ORCID ID: 0000-0002-4550-2069.

Nadezhda F. Orel, DSc, Professor, Oncology Department of Russian Medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: orel.nad@yandex.ru.

Galina S. Emelianova, MD, PhD, Assistant, Oncology Department of A.I. Evdokimova Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: docgalina@mail.ru.

Vagan Y. Bokhian, DSc, Head of Surgical Department of Diagnosis of Tumors of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190. Scopus Author ID: 6507344683.

Alexander A. Fedenko, DSc, Head of Chemotherapy Department of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: fedenko@eesg.ru. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Беляев В.С., Несытых А.А., Дыхно Ю.А., Версенёв А.А., Лалетин И.А., Козина Ю.В.* Пластика тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 118–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-118-122.

For citation: *Belyaev V.S., Nesytyh A.A., Dykhno Y.A., Versenyov A.A., Laletin I.A., Kozina Y.A.* Pelvic floor reconstruction with gluteus maximus flap after extralevator abdominoperineal excision of the rectum. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 118–122. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-118-122.

ПЛАСТИКА ТАЗОВОГО ДНА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ ПЕРЕМЕЩЕННЫМ ЛОСКУТОМ БОЛЬШОЙ ЯГОДИЧНОЙ МЫШЦЫ

В.С. Беляев¹, А.А. Несытых¹, Ю.А. Дыхно², А.А. Версенёв¹, И.А. Лалетин¹, Ю.В. Козина¹

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

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

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия²

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

Аннотация

Актуальность. Рак прямой кишки (РПК) занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний, при этом в последнее время в мире, особенно в экономически развитых странах, отмечается рост заболеваемости и смертности, связанный с раком данной локализации. Основным методом лечения РПК является хирургический. Около 30 % пациентов подлежат оперативному лечению в объеме брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки. Традиционная БПЭ характеризуется большой частотой местных рецидивов. В связи с этим Т. Holm в 2007 г. при раке нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала предложил выполнять экстралеваторную брюшно-промежностную экстирпацию (ЭБПЭ) прямой кишки как более радикальное хирургическое вмешательство. **Описание.** Представлены клинические наблюдения 2 пациенток с местнораспространенным раком анального канала, которым выполнена ЭБПЭ. Для закрытия образовавшегося дефекта промежности и профилактики развития промежностной грыжи потребовалась реконструкция тазового дна с помощью перемещенного лоскута из большой ягодичной мышцы. **Заключение.** Использование мышечного трансплантата на сосудистой ножке из большой ягодичной мышцы позволяет успешно закрыть образуемый обширный дефект промежности после экстралеваторной экстирпации прямой кишки, без выраженных функциональных нарушений со стороны нижних конечностей.

Ключевые слова: рак прямой кишки, экстирпация прямой кишки, пластика тазового дна.

В последние 20–30 лет в мире, особенно в экономически развитых странах, отмечается рост заболеваемости и смертности от рака прямой кишки (РПК). Оперативному лечению в объеме брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) подлежат 10–37 % больных РПК прямой кишки. Традиционная БПЭ характеризуется большой, до 9,5 %, частотой местных рецидивов за счет непреднамеренной перфорации стенки кишки (14–15 %) и «положительной» циркулярной границей резекции (30–40 %) [1–5]. Внедрение тотальной мезоректумэктомии в качестве стандарта хирургического

лечения РПК позволило увеличить выполнение сфинктерсохраняющих операций, улучшить показатели общей выживаемости [6], уменьшить, но не исключить количество местных рецидивов.

В 2007 г. Т. Holm при раке нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала предложил выполнять экстралеваторную брюшно-промежностную экстирпацию (ЭБПЭ) прямой кишки как более радикальное хирургическое вмешательство [7]. Мультицентровые исследования показали, что при ЭБПЭ уменьшилось количество случаев перфораций опухоли и положительного

циркулярного края резекции. Количество местных рецидивов сократилось с 18,8 до 2,8 % по сравнению с традиционной БПЭ [8, 9]. Показанием к выполнению ЭБПЭ считается рак дистального отдела прямой кишки с глубиной инвазии Т3 и более. Однако в современной литературе обсуждается вопрос о необходимости выполнять ЭБПЭ при всех дистальных раках прямой кишки [10]. При операциях по методу ЭБПЭ в малом тазу образуется значительная полость, ушить которую невозможно, что способствует формированию промежностной грыжи в 21–47 % случаев [11–13]. Существует несколько способов закрытия образовавшегося дефекта промежности: пластика местными тканями [14], VRAM-лоскутом [15], лоскут на основе большой ягодичной мышцы [16] и аллопластика [17]. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Мы располагаем опытом двух экстралеваторных брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки с пластикой тазового дна перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы на сосудистой ножке.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Л., 38 лет, поступила в онкопроктологическое отделение Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (КККОД) 19.09.16 с диагнозом: Рак анального канала, метастазы в паховые лимфоузлы слева (T3N2M0); остаточная опухоль после радикального курса химиолучевой терапии (ХЛТ). Из анамнеза: 21.01.16 поступила в радиологическое отделение № 1 для дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). В паховой области слева определялись лимфоузлы, диаметром до 3–4 см, плотные, неподвижные; в области промежности – опухолевидное экзофитное с распадом образование грибовидной формы, размером 12×10 см; левая половая губа отека. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак.

После коррекции анемии с 21.01 по 17.02.16 проведен курс ДЛТ на основной очаг, лимфоузлы малого таза, паховой области с обеих сторон с 2 противолежащих фигурных полей, РОД 2 Гр, СОД 36 Гр. На фоне ДЛТ проведен курс химиотерапии: митомицин 15 мг, 1-й день, 5-фторурацил 1500 мг, 1–4-й дни. По окончании курса состояние больной удовлетворительное. Имеется постлучевой эпителиит. Рекомендован двухнедельный перерыв до начала 2-го этапа лучевой терапии 02.03.16.

На лечение пациентка явилась 04.05.16. Status localis: паховые лимфоузлы не увеличены; в анальном канале с выходом на периаанальную область левой ягодичи обширная, глубокая язва, размером 8×6 см. Отдаленных метастазов не обнаружено. С 4.05 по 26.05.16 проведен второй этап ДЛТ: на область опухоли РОД 2 Гр, СОД 66 Гр с учетом первого этапа; на паховую область слева: РОД 2 Гр; СОД 18 Гр (с учетом СОД от предыдущего

лечения суммарно 54 Гр) на фоне радиомодификации 5-фторурацилом в суточной дозе 800 мг. Лечение перенесла удовлетворительно. Рекомендована явка на операцию через 2–3 нед.

Однако больная по «социальным» причинам пришла на прием 30.08.16. Status localis: в анальном канале слева с переходом на мягкие ткани промежности язва неправильной формы, размером 5×5 см, глубиной 3 см, паховые лимфоузлы не увеличены. По данным ПЭТ-КТ: в области ануса слева имеется участок гиперметаболизма ФДГ, сцинтиграфии



Рис. 1. Этапы операции: формирование лоскута (1) из большой ягодичной мышцы на сосудистой ножке



Рис. 2. Этапы операции: окончательный вид промежностной раны

ческий размер 4×5 см; в клетчатке ягодичной области слева имеется линейное накопление ФДГ, распространяющееся на параректальную клетчатку с мелкими пузырьками газа – свищевой ход протяженностью 4 см; умеренный метаболизм паховых лимфоузлов слева.

После предоперационной подготовки 03.10.16 выполнена операция в объеме лапаротомии, экстралеваторной брюшино-промежностной экстирпации прямой кишки с пластикой тазового дна перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы на сосудистой ножке и паховой лимфодиссекции слева (рис. 1, 2). Продолжительность операции 5 ч. Объем кровопотери – 200 мл. Послеоперационный период осложнился нагноением промежностной раны, заживление вторичным натяжением.

Гистологическое заключение: в ткани опухоли комплексы плоскоклеточного ороговевающего рака с постлучевым патоморфозом II степени; по линии резекции опухолевых клеток – нет; в паховых лимфоузлах – единичные комплексы плоскоклеточного рака.

При контрольном осмотре (04.12.17): данных за рецидив, генерализацию и промежностную грыжу нет. Имеется незначительное нарушение разгибания правой нижней конечности.

Клиническое наблюдение № 2

Больная И., 40 лет, поступила в отделение онкоколопроктологии КККОД 11.01.17, с диагнозом: Рак анального канала (T3N1M0). Предоперационный курс ХЛТ. Из анамнеза: 07.09.17 поступила в радиологическое отделение № 1 КККОД. В анальном канале определялась плотная бугристая опухоль до 3 см в диаметре, инфильтративной формы роста. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. Паховые лимфоузлы пальпаторно и при УЗИ не изменены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miles W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. The Lancet. 1908; 2: 1812–1815.
2. Kim J.C., Yu C.S., Lim S.B., Kim C.W., Kim J.H., Kim T.W. Abdominoperineal resection and low anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2013 Apr; 28 (4): 493–501. doi: 10.1007/s00384-012-1590-8.
3. Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J., Parsons W., Dixon M.F., Mapstone N.P., Abbott C.R., Scott N., Finan P.J., Johnston D., Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg. 2002 Apr; 235 (4): 449–57.
4. Mauvais F., Sabbagh C., Brehant O., Viart L., Benhaim T., Fuks D., Sinna R., Regimbeau J.M. The current abdominoperineal resection: oncological problems and surgical modifications for low rectal cancer. J Visc Surg. 2011 Apr; 148 (2): e85–93. doi: 10.1016/j.jvisurg.2011.03.001.
5. Radcliffe A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? Colorectal Dis. 2006 Mar; 8 (3): 160–7.
6. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D.H., Sexton R., MacFarlane J.K. Rectal Cancer The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978–1997. Arch Surg. 1998 Aug; 133 (8): 894–9.

С 07.09. по 13.10.17 проведен предоперационный курс химиолучевой терапии на опухоль, подздошные и паховые лимфоузлы на аппарате «Unique» после КТ-разметки, конформно 3D CRT РОД 2 Гр, СОД 46 Гр, на фоне введения митомicina в суммарной дозе 17 мг + 5-фторурацила в суммарной дозе 6800 мг.

При оценке результатов лечения, по данным МРТ малого таза: стенка анального канала на протяжении 3 см утолщена до 1,5 см. Было рекомендовано оперативное лечение через 2 нед. По семейным обстоятельствам больная в указанный срок не явилась и обратилась в КККОД 27.12.17. При обследовании, *per rectum*: в анальном канале с переходом на ампулу прямой кишки определяется инфильтративная циркулярная опухоль протяженностью до 6 см с распадом. *Per vaginam*: опухоль интимно связана с задней стенкой влагалища. Паховые лимфоузлы интактны.

После предоперационной подготовки, 15.01.18 выполнена операция в объеме лапароскопической экстралеваторной брюшино-промежностной экстирпации прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища. Пластика тазового дна осуществлена перемещенным лоскутом большой ягодичной мышцы на сосудистой ножке. Продолжительность операции 3 ч 30 мин. Объем кровопотери – 250 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление первичным натяжением.

Гистологическое заключение: комплексы плоскоклеточного рака, с прорастанием в мышцы тазового дна, лечебным патоморфозом I степени и участками некрозов. Инвазии в стенку влагалища нет; в одном из лимфоузлов параректальной клетчатки – метастаз плоскоклеточного рака.

Таким образом, использование кожно-мышечного трансплантата на сосудистой ножке из большой ягодичной мышцы позволило успешно закрыть обширный дефект промежности после экстралеваторной экстирпации прямой кишки.

7. Holm T., Ljung A., Häggmark T., Jurell G., Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. Br J Surg. 2007 Feb; 94 (2): 232–8.
8. West N.P., Anderin C., Smith K.J., Holm T., Quirke P.; European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. Br J Surg. 2010 Apr; 97 (4): 588–99. doi: 10.1002/bjs.6916.
9. Han J.G., Wang Z.J., Wei G.H., Gao Z.G., Yang Y., Zhao B.C. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. Am J Surg. 2012 Sep; 204 (3): 274–82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001.
10. Xu H.R., Xu Z.F., Li Z.J. Research progression of extralevator abdominoperineal excision. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2013 Jul; 16 (7): 698–700.
11. Jensen K.K., Rashid L., Pilsgaard B., Møller P., Wille-Jørgensen P. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-centre experience including clinical examination and interview. Colorectal Dis. 2014 Mar; 16 (3): 192–7. doi: 10.1111/codi.12492.
12. Brizendine J.B., LeFaivre J.F., Yost M.J., Fann S.A. Reconstruction of parasacral hernia with acellular human dermis graft. Hernia 2006; 10 (4): 360–3. doi: 10.1007/s10029-006-0092-4.

13. Musters G.D., Lapid O., Stoker J., Musters B.F., Bemelman W.A., Tanis P.J. Is there a place for a biological mesh in perineal hernia repair? *Hernia*. 2016 Oct; 20 (5): 747–54. doi: 10.1007/s10029-016-1504-8.

14. Irvin T.T., Goligher J.C. A controlled clinical trial of three different methods of perineal wound management following excision of the rectum. *Br J Surg* 1975; 62 (4): 287–91.

15. Shukla H.S., Hughes L.E. The rectus abdominis flap for perineal wounds. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66 (5): 337–9.

16. Baird W.L., Hester T.R., Nahai F., Bostwick J. 3rd. Management of perineal wounds following abdominoperineal resection with inferior gluteal flaps. *Arch Surg* 1990; 125 (11): 1486–9.

17. Cui J., Ma J.P., Xiang J., Luo Y.X., Cai S.R., Huang Y.H., Wang J.P., He Y.L. Prospective study of reconstructing pelvic floor with GORE-TEX Dual Mesh in abdominoperineal resection. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122 (18): 2138–41.

Поступила 16.03.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беляев Владимир Сергеевич, врач-онколог отделения онкоколопроктологической хирургии, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: al.onka@yandex.ru.

Несытых Анатолий Анатольевич, заведующий отделением онкоколопроктологической хирургии, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия).

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 2505-2322. E-mail: dykhno_yury@mail.ru.

Версенёв Алексей Алексеевич, врач-онколог отделения онкоколопроктологической хирургии, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия).

Лалетин Иван Алексеевич, врач-онколог отделения онкоколопроктологической хирургии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия).

Козина Юлия Валерьевна, врач-радиолог радиологического отделения № 1 КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия).

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

PELVIC FLOOR RECONSTRUCTION WITH GLUTEUS MAXIMUS FLAP AFTER EXTRALEVATOR ABDOMINOPERINEAL EXCISION OF THE RECTUM

V.S. Belyaev¹, A.A. Nesytyh¹, Y.A. Dykhno², A.A. Versenyov¹, I.A. Laletin¹, Y.A. Kozina¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia¹
16, 1st Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: al.onka@yandex.ru¹

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia²

1, Partizana Zheleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

Abstract

Background. Rectal cancer is one of the most common malignancies worldwide. The incidence and mortality rates of rectal cancer are increasing rapidly, particularly in countries with a high-income economy. Surgery is the main treatment for rectum cancer. About 30 % of rectal cancer patients are eligible for abdominoperitoneal excision (APE) of the rectum. The conventional APE is characterized by a high frequency of local recurrences. T. Holm (2007) offered to perform extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) of the rectum as a more radical approach than conventional APE for patients with cancer of the rectal ampulla and anal canal. **Description.** We present two case reports of locally advanced cancer of the anal canal. The patients underwent ELAPE with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor. **Conclusion.** The use of the gluteus maximus flap allows successful closure of the extensive peritoneal defect resulted from extralevator abdominoperineal excision of the rectum, without severe functional disorders of the lower extremities.

Key words: rectal cancer, extralevator excision of the rectum, pelvic floor reconstruction.

REFERENCES

1. Miles W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *The Lancet*. 1908; 2: 1812–1815.

2. Kim J.C., Yu C.S., Lim S.B., Kim C.W., Kim J.H., Kim T.W. Abdominoperineal resection and low anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal

cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Apr; 28 (4): 493–501. doi: 10.1007/s00384-012-1590-8.

3. Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J., Parsons W., Dixon M.F., Mapstone N.P., Abbott C.R., Scott N., Finan P.J., Johnston D., Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectalcancer surgery. *Ann Surg*. 2002 Apr; 235 (4): 449–57.

4. Mauvais F., Sabbagh C., Brehant O., Viart L., Benhaim T., Fuks D., Sinna R., Regimbeau J.M. The current abdominoperineal resection: oncological problems and surgical modifications for low rectal cancer. *J Visc Surg.* 2011 Apr; 148 (2): e85–93. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2011.03.001.
5. Radcliffe A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? *Colorectal Dis.* 2006 Mar; 8 (3): 160–7.
6. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D.H., Sexton R., MacFarlane J.K. Rectal Cancer The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978–1997. *Arch Surg.* 1998 Aug; 133 (8): 894–9.
7. Holm T., Ljung A., Häggmark T., Jurell G., Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Feb; 94 (2): 232–8.
8. West N.P., Anderin C., Smith K.J., Holm T., Quirke P.; European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Apr; 97 (4): 588–99. doi: 10.1002/bjs.6916.
9. Han J.G., Wang Z.J., Wei G.H., Gao Z.G., Yang Y., Zhao B.C. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg.* 2012 Sep; 204 (3): 274–82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001.
10. Xu H.R., Xu Z.F., Li Z.J. Research progression of extralevator abdominoperineal excision. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013 Jul; 16 (7): 698–700.
11. Jensen K.K., Rashid L., Pilsgaard B., Møller P., Wille-Jørgensen P. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-centre experience including clinical examination and interview. *Colorectal Dis.* 2014 Mar; 16 (3): 192–7. doi: 10.1111/codi.12492.
12. Brizendine J.B., LeFaivre J.F., Yost M.J., Fann S.A. Reconstruction of parasacral hernia with acellular human dermis graft. *Hernia* 2006; 10 (4): 360–3. doi: 10.1007/s10029-006-0092-4.
13. Musters G.D., Lapid O., Stoker J., Musters B.F., Bemelman W.A., Tanis P.J. Is there a place for a biological mesh in perineal hernia repair? *Hernia.* 2016 Oct; 20 (5): 747–54. doi: 10.1007/s10029-016-1504-8.
14. Irvin T.T., Goligher J.C. A controlled clinical trial of three different methods of perineal wound management following excision of the rectum. *Br J Surg* 1975; 62 (4): 287–91.
15. Shukla H.S., Hughes L.E. The rectus abdominis flap for perineal wounds. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66 (5): 337–9.
16. Baird W.L., Hester T.R., Nahai F., Bostwick J. 3rd. Management of perineal wounds following abdominoperineal resection with inferior gluteal flaps. *Arch Surg* 1990; 125 (11): 1486–9.
17. Cui J., Ma J.P., Xiang J., Luo Y.X., Cai S.R., Huang Y.H., Wang J.P., He Y.L. Prospective study of reconstructing pelvic floor with GORE-TEX Dual Mesh in abdominoperineal resection. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122 (18): 2138–41.

Received 16.03.18

Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir S. Belyaev, MD, Oncologist, Department of Oncology and Proctology Surgery, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: al.onka@yandex.ru

Anatoly A. Nesytykh, MD, Head of the Department of Oncology and Proctology Surgery, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia).

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). SPIN-code: 2505-2322. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru

Alexey A. Versenyov, MD, Oncologist, Department of Oncology and Proctology Surgery, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia).

Ivan A. Laletin, MD, Oncologist, Department of Oncology and Proctology Surgery, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia).

Yulia A. Kozina, MD, Radiologist, Radiology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests