

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 26.06.2018 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 416.

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, № 3 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, *академик 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: 26.06.2018
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, № 3 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, 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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н.</i> Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтеев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ерещенко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А.</i> Неоадъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы	11
<i>Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н.</i> Комплексный анализ токсичности при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка	20
<i>Самарцева Е.Е., Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А., Рева С.А.</i> Оперативный межмышечный мини-доступ к почке при локализованном почечно-клеточном раке	28
<i>Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А.</i> Комбинированное лечение больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени	34

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Паруликова М.В., Воевода М.И.</i> Полиморфизм гена TP53 у пациентов с раком желудка в популяционном проспективном и клиническом исследованиях	41
---	----

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Саприна О.А., Азизян Р.И., Бржезовский В.Ж., Мудунов А.М., Романов И.С., Аллахвердиева Г.Ф., Алиева С.Б., Ломая М.В.</i> Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи	51
<i>Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Радостев С.И., Мориков Д.Д., Расулов Р.И., Ушакова И.В., Медведников А.А., Захаров А.Г., Демонов Р.Н., Гладкова О.В., Чернорубашкина Н.М.</i> Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников	58
<i>Сычева И.В.</i> Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы	64
<i>Сидоров С.В., Бравее Ю.И., Чернущ Н.Ю.</i> Правовые аспекты осуществления репродуктивной функции больными раком молочной железы	72

ОБЗОРЫ

<i>Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Тилова Л.Р., Лаврова М.Д., Лылова Е.С., Кузин К.А., Портянникова А.Ю., Максимова В.П., Холодова А.В., Власова О.А., Фетисов Т.И., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А.</i> Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний	77
<i>Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д.</i> Полимиксин в клинической практике онколога	88
<i>Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К.</i> Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии	94
<i>Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Чернов В.И., Гольдберг А.В., Белевич Ю.В.</i> Лучевые методы исследования в комплексной диагностике лимфогенного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки	101

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Шипулин В.М., Андреев С.Л., Пряхин А.С., Шипулин В.В., Бондарь Л.Н., Завадовский К.В., Усов В.Ю., Перельмутер В.М., Козлов Б.Н.</i> Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца при раке шейки матки	109
<i>Кошель А.П., Алипов В.В., Базилевич Л.Р., Хвещевский А.И., Пурлик И.Л., Дроздов Е.С.</i> Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией поджелудочной железы	115

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

<i>Choyazonov E.L., Zhuikova L.D., Odintsova I.N.</i> Mortality from respiratory system cancer in the Tomsk region	5
--	---

CLINICAL STUDIES

<i>Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K., Paltuev R.M., Bershtein L.M., Semiglazova T.Yu., Yerechshenko S.S., Klimenko V.V., Apollonova V.S., Komyahov A.V., Bessonov A.A.</i> Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer	11
<i>Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Anikina E.N., Poluaktova M.V., Titova L.N.</i> Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer	20
<i>Samartseva E.E., Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A., Reva S.A.</i> Surgical mini-flank approach to the kidney with localized renal cell carcinoma	28
<i>Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Drozdov P.A.</i> Combined modality treatment for patients with inoperable colorectal liver metastases	34

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.V., Cherdyntseva N.V., Parulikova M.V., Voevoda M.I.</i> Polymorphism of the TP53 gene in patients with gastric cancer in prospective and clinical case-control studies	41
--	----

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Saprina O.A., Azizyan R.I., Brzhezovsky V.Zh., Mudunov A.M., Romanov I.S., Allakhverdiyeva G.F., Alieva S.B., Lomaya M.V.</i> The use of the submental flap in reconstruction of head and neck defects	51
<i>Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Radostev S.I., Morikov D.D., Rasulov R.I., Ushakova I.V., Medvednikov A.A., Zaharov A.G., Demonov R.N., Gladkova O.V., Chernorubashkina N.M.</i> Experience in applying the technology of cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis	58
<i>Sycheva I.V.</i> Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer	64
<i>Sidorov S.V., Bravve Yu.I., Chernus N.Yu.</i> The legal aspects of reproductive function of breast cancer patients	72

REVIEWS

<i>Savinkova A.V., Zhidkova E.M., Tilova L.R., Lavrova M.D., Lylova E.S., Kuzin K.A., Portyannikova A.Yu., Maximova V.P., Kholodova A.V., Vlasova O.A., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A.</i> Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment	77
<i>Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D.</i> Polymixin in oncology clinical practice	88
<i>Bobrova O.P., Dyhno Y.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K.</i> Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgetic therapy with fentanyl TTS in clinical oncology	94
<i>Frolova I.G., Choyazonov E.L., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Chernov V.I., Goldberg A.V., Belevich Yu.V.</i> Imaging techniques for the detection of lymph node metastasis in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer	101

CASE REPORTS

<i>Shipulin V.M., Andreev S.L., Pryakhin A.S., Shipulin V.V., Bondar L.N., Zavadovskyy, Usov V.Yu., Perelmuter V.M., Kozlov B.N.</i> Surgical correction of cardiac metastases from cervical cancer	109
<i>Koshel A.P., Alipov V.V., Bazilevich L.R., Khvashchevsky A.I., Purlik I.L., Drozdov E.S.</i> A rare clinical case of mixed serous neuroendocrine cystic neoplasm of the pancreas	115

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-5-10

УДК: 616.2-006.04:312.2(571.16)

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н. Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 5–10. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-5-10.

For citation: Choyznzonov E.L., Zhuikova L.D., Odintsova I.N. Mortality from respiratory system cancer in the Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 5–10. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-5-10.

СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Л.Д. Жуйкова¹, И.Н. Одинцова²

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

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

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

634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: OdintsovalN@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ смертности от злокачественных новообразований дыхательной системы (С32, С33–С34) населения Томской области за десятилетний период на основании учетно-отчетной документации территориального органа статистики. Среди причин смерти населения Томской области новообразования занимают 2-е рейтинговое место после болезней системы кровообращения. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак органов дыхания (РОД) занимал 3-е место (20,5 %) после опухолей органов пищеварения и половых органов. В мужской популяции около 1/3 случаев смерти от ЗНО обусловлены раком этих локализаций и удельный вес РОД у сельчан больше, чем у горожан ($p < 0,05$), так как у них выше доля рака легкого. Стандартизованный показатель смертности от РОД населения сельской местности статистически значимо выше, чем городских жителей ($p < 0,05$). За период исследования смертность от РОД в мужской популяции снизилась ($p = 0,0000$), у женщин осталась без изменений. Риск умереть от РОД в течение жизни в 2016 г. в Томской области был выше среднероссийского показателя. Для мужчин он был наибольшим среди основных локализаций. Показатель по сравнению с 2007 г. снизился, так как уменьшился риск умереть от рака легкого у мужчин. У жителей сельских поселений риск умереть от РОД в течение жизни больше, чем у горожан. Индикатор «тяжести» заболевания говорит о неблагоприятной ситуации в плане качества и полноты статистического учета больных и ранней диагностики рака органов дыхания, особенно в городских поселениях Томской области. Для обеспечения своевременной и адекватной маршрутизации пациентов с подозрением на злокачественное новообразование, своевременной диагностики актуально продолжение внедрения разработанного модуля «Популяционный раковый регистр» с охватом всех административных территорий области.

Ключевые слова: смертность, рак органов дыхания, популяционный раковый регистр, Томская область.

В результате изменений, произошедших в структуре заболеваемости населения, обусловленных успехами в профилактике и лечении инфекционных заболеваний, увеличением продолжительности жизни и изменениями социально-экономической ситуации, на первый план среди причин смертности вышли сердечно-сосудистые и опухолевые заболевания. Ежегодно в мире ре-

гистрируется более 14 млн новых случаев рака и около 8,2 млн смертей от него [1], что, несомненно, определяет размер невосполнимых потерь населения и наносит значительный экономический урон обществу. Наиболее распространенной формой новообразований в популяциях мира, в том числе в Российской Федерации, являются злокачественные опухоли дыхательной системы, они же и определя-

✉ Жуйкова Лидия Дмитриевна, zhuikovalili@mail.ru

ют основную причину онкологической смертности населения [3].

Показатель смертности, наряду с показателем заболеваемости и выживаемости, позволяет оценить эффективность противораковых мероприятий, так как зависит от своевременности диагностики заболевания, а также адекватности и качества проведенного лечения [2]. Томская область относится к территориям высокого онкологического риска, так как заболеваемость населения злокачественными новообразованиями дыхательной системы выше, чем в среднем по РФ, что и определяет актуальность изучения смертности от этой патологии [4].

Цель исследования – ретроспективный эпидемиологический анализ смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) дыхательной системы (С32, С33–34) населения Томской области за 2005–16 гг.

Материал и методы

Использованы данные официальной учетно-отчетной документации территориального органа статистики (форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти») и Федеральной службы государственной статистики РФ о численности населения, проживающего на территории области [5]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным (прямой метод) показателям. Статистическая обработка материала проводилась с применением программы «ОНКОСТАТ».

Результаты и обсуждение

В 2016 г. среди причин смертности населения Томской области новообразования занимали 2-е рейтинговое место (231,5 на 100 тыс. населения, в том числе злокачественные новообразования – 228,1 на 100 тыс.) после болезней системы кровообращения (569,6 на 100 тыс. населения). Этот показатель в области выше среднерегionalного (СФО – 210,8) и среднероссийского (РФ – 201,6 [3]) значений.

За исследуемый период (2005–16 гг.) от злокачественных новообразований умерли в области 26 540 человек (54,0 % мужчины и 46,0 % женщины), из них от рака органов дыхания – 5 451 человек (4 468 мужчин – 82,0 % и 983 женщины – 18,0 %). Ежегодно в среднем от этого заболевания погибают 372 мужчины и 82 женщины.

В структуре смертности от ЗНО населения Томской области на первом месте находились опухоли органов пищеварения (С15, 16, 18, 19–21, 22, 23–24, 25) – 36,2 %, затем следовали новообразования половых органов (С53, 54, 56, 61) – 21,5 %, рак органов дыхания (С32, 33–34) занимал 3-е место (20,5 %).

Отмечалась существенная разница в величине удельного веса РОД у мужского и женского на-

селения. В мужской популяции в 2016 г. около 1/3 (31,1 %) случаев смерти от ЗНО были обусловлены раком этих локализаций (1-е место в структуре онкологической смертности), у женщин – 8,7 % (4-е место в структуре онкологической смертности). В течение изучаемого периода доля РОД в структуре онкологической смертности варьировала в пределах доверительных интервалов, но всегда была выше, чем в среднем по РФ (2016 г. – 28,9 % – у мужчин, 6,9 % – у женщин) [3].

Удельный вес РОД в структуре смертности от ЗНО в возрастных группах различен. Наиболее высок он у мужчин в 45–54 года и 65–69 лет, у женщин – в 50–54 и 60–64 года (рис. 1). Погодовые показатели смертности от РОД населения области по обоим полам ($p=0,0002$) и в мужской популяции ($p=0,0000$) снизились, у женщин колебались в пределах доверительных интервалов (табл. 1). Повозрастные показатели смертности от РОД увеличивались с возрастом, достигая максимальных величин в 70 лет и старше как у мужчин ($476,8 \pm 22,2$ / $_{0000}$), так и у женщин ($78,2 \pm 5,8$ / $_{0000}$). Мужчины умирали от РОД чаще, чем женщины. Особенно велика разница в показателях в 35–39 и 65–69 лет (табл. 2).

В течение периода исследования медиана возрастного распределения умерших от РОД у мужчин не изменилась (65,3 и 65,8 года соответственно), у женщин – она стала меньше (69,4 и 67,3 года соответственно), т.е. увеличилось число женщин, умерших от РОД в более молодом возрасте. Средний возраст умерших от РОД для мужчин ($64,1 \pm 0,8$ года) и женщин ($65,4 \pm 1,6$ года) одинаков (2016 г.). В динамике отмечалось увеличение показателя у мужчин (2005 г. – 62,9 года) и незначительное снижение у женщин (2005 г. – 66,0 лет).

Риск умереть от ЗНО органов дыхания в течение жизни в 2016 г. в Томской области (3,24 %) был выше, чем в среднем по РФ, – 2,8 % [5]. Для мужчин он был наибольшим среди основных локализаций – 6,75 % (РФ – 6,0 % [3]), у женщин он составил 1,01 % (РФ – 0,68 % [3]). В динамике отмечалось некоторое снижение показателя, по сравнению с 2007 г., так как уменьшился риск

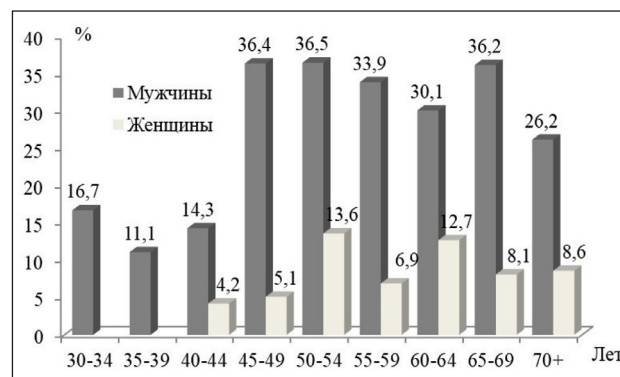


Рис. 1. Удельный вес РОД в структуре онкологической смертности различных возрастных групп

Таблица 1

Показатели смертности от рака органов дыхания населения Томской области, стандартизованный показатель на 100 тыс. населения

Годы	Оба пола	Мужчины	Женщины
2005	31,3 ± 1,6	67,6 ± 3,7	8,4 ± 1,4
2006	32,8 ± 1,6	73,7 ± 3,8	7,5 ± 0,9
2007	34,2 ± 1,6	75,5 ± 3,8	9,0 ± 1,1
2008	31,9 ± 1,6	67,6 ± 3,6	9,3 ± 1,1
2009	29,3 ± 1,5	66,9 ± 3,6	6,3 ± 0,8
2010	30,6 ± 1,5	64,1 ± 3,5	7,8 ± 1,0
2011	27,0 ± 1,3	55,5 ± 3,1	9,1 ± 1,0
2012	26,0 ± 1,3	56,4 ± 3,1	7,1 ± 0,9
2013	27,5 ± 1,3	57,8 ± 3,1	8,6 ± 1,0
2014	26,4 ± 1,3	56,1 ± 3,0	7,8 ± 0,9
2015	28,6 ± 1,3	60,8 ± 3,1	8,4 ± 0,9
2016	26,0 ± 1,2	54,4 ± 2,9	8,2 ± 0,9
2005–10	31,5 ± 0,6	68,9 ± 1,5	7,9 ± 0,4
2011–16	27,0 ± 0,5	57,1 ± 1,2	8,2 ± 0,4
Темп прироста с 2005–2010 по 2011–2016 гг., %	–14,1	–17,1	3,5
Прогноз на 2022 г.	22,8	46,9	8,2

Таблица 2

Соотношение показателей смертности от рака органов дыхания в возрастных группах мужского и женского населения Томской области

Лет	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70+
Муж/Жен	12,5	3,9	4,5	4,9	7,2	8,9	9,6	6,4

умереть от рака легкого у мужчин при неизменившемся показателе у женщин.

В исследуемый период 63,4 % лиц из общего числа умерших от РОД проживали в городских поселениях (мужчин – 63,0 %, женщин – 70,1 %). В структуре онкологической смертности сельского и городского мужского населения области РОД занимал 1-е место, при этом его удельный вес у сельчан (33,4 %) больше, чем у горожан (29,6 %) ($p < 0,05$), так как у них выше удельный вес рака легкого. У женского населения различие в показателях статистически не значимо – 8,9 и 7,9 % соответственно. Стандартизованный показатель смертности от РОД населения сельских поселений ($31,5 \pm 0,8 \text{ ‰}_{0000}$) статистически значимо выше, чем жителей городских поселений ($27,3 \pm 0,5 \text{ ‰}_{0000}$) ($p \leq 0,05$) (2007–16 гг.), в динамике наблюдалось его снижение у горожан ($p = 0,000$; $r = -0,9$) и стабилизация в сельской популяции. По прогнозу, при сохранении имеющейся тенденции, в 2022 г. он может составить у городских жителей – 18,0, у сельских – 27,5 на 100 тыс. населения (табл. 3).

Максимальные показатели смертности от РОД регистрируются в 70 лет и старше. Статистически значимо выше смертность у мужчин-сельчан по сравнению с горожанами в возрастных группах 55–59 и 65–69 лет. У женщин-горожанок выше заболеваемость в 70 лет и старше. В 2016 г. средний возраст умерших от РОД сельских жителей

($63,4 \pm 7,4$ года) соответствовал таковому у городских жителей ($64,9 \pm 8,3$ года), во времени показатель не изменился.

Риск умереть от РОД в течение жизни в 2016 г. был выше у жителей сельских поселений (3,94 и 2,89 % соответственно). В динамике у мужчин, проживающих в городах, он снизился более значимо, чем у сельчан, у женщин тенденция к снижению в большей мере была выражена у сельчан.

Отношение числа умерших к заболевшим является индикатором «тяжести» заболевания. Чем ближе его значение к единице, тем хуже прогноз для данной локализации. Индикатор «тяжести» заболевания у мужчин, проживающих в городских поселениях, за период 2007–16 гг. составил 0,97 (заболело – 2415, умерло – 2335), у живущих в сельских поселениях – 0,67 (заболело – 2039, умерло – 1373). В женской популяции этот показатель в городах составил 0,86 (заболело – 678, умерло – 584), в сельской местности – 0,63 (заболело – 396, умерло – 249). Эти данные свидетельствуют о неблагоприятной ситуации в плане качества и полноты статистического учета больных и ранней диагностики рака органов дыхания, особенно в городских поселениях Томской области.

Адекватность мониторинга онкологических больных является очень важным аспектом онкологической службы. В Томской области популяционный раковый регистр функционирует с 2004 г. на

Таблица 3

Показатели смертности от рака органов дыхания городского и сельского населения Томской области, на 100 тыс. населения

Годы	Городские поселения		Сельские поселения	
	ИП	СП	ИП	СП
2007	44,5 ± 5,1	33,3 ± 2,0	56,7 ± 8,4	36,7 ± 2,9
2008	40,0 ± 5,1	30,7 ± 1,9	50,7 ± 8,0	34,3 ± 2,8
2009	39,0 ± 4,9	28,3 ± 1,7	50,6 ± 8,0	31,7 ± 2,7
2010	38,0 ± 4,9	28,8 ± 1,8	52,8 ± 8,4	34,0 ± 2,8
2011	39,9 ± 5,0	26,8 ± 1,6	46,7 ± 6,5	27,5 ± 2,5
2012	38,3 ± 4,8	25,7 ± 1,6	45,0 ± 8,3	27,0 ± 2,5
2013	40,3 ± 4,6	27,5 ± 1,6	47,0 ± 6,5	27,4 ± 2,4
2014	36,5 ± 4,6	24,4 ± 1,5	53,4 ± 8,5*	30,6 ± 2,5
2015	38,2 ± 4,8	26,0 ± 1,5	61,8 ± 9,2*	34,4 ± 2,6*
2016	35,1 ± 4,4	23,0 ± 1,4	58,3 ± 9,2*	31,8 ± 2,5*
Темп убыли с 2007 по 2016 г., %	-21,1	-36,5	2,9	-12,2
Среднегодовой темп прироста с 2007 по 2016 г., %	-2,6	-4,0	0,3	-1,6
Прогноз на 2022 г.	—	18,0	—	27,5

Примечание: ИП – интенсивный показатель, СП – стандартизованный показатель, * – различия между показателями статистически значимы ($p < 0,05$).

базе ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ТООД). В настоящее время в Томской области продолжается работа по совершенствованию онкологического учета. На современном этапе развития информационных технологий усиление регламента онкологической помощи, маршрутизации пациентов в соответствии с Приказом МЗ РФ от 15.11.2012 (редакция от 04.07.2017), широкий объем диагностических и лечебных мероприятий требуют дальнейшего развития сети популяционного ракового регистра с охватом всех административных территорий и связью по защищенному каналу с ЗАГС г. Томска. Связь в режиме реального времени позволит обеспечить своевременную и адекватную маршрутизацию пациентов с подозрением на рак, своевременную диагностику и противоопухолевое лечение в условиях специализированного медицинского учреждения, с последующим эффективным диспансерным учетом онкологических больных. С 2014 г. по заказу департамента здравоохранения Томской области ведется разработка и внедрение программного модуля нового формата Популяционного ракового регистра. Идеология концепта и методическое сопровождение определены ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. Техническая разработка осуществляется ПАО «Ростелеком» и АО «БАРС Груп». В рамках разрабатываемого проекта каждому первичному онкологическому кабинету будет доступен свой сегмент базы данных популяционного ракового регистра Томской области с формированием сводной базы, передачей необходимых сведений и отчетов в Федеральный раковый регистр. Помимо сегмента учета и мониторинга онкологических больных, в новой концеп-

ции предусмотрены регистры: «Группа высокого онкологического риска», «I клиническая группа», «Онкологическая профилактика», а также сегмент формирования отчетности и аналитической работы. Кроме того, для повышения практической и научной значимости популяционного ракового регистра в программу будут введены дополнительные кодированные параметры мониторинга онкологических больных, такие как оценка динамики онкомаркеров; наличие в анамнезе предопухолевой патологии; табакокурение; семейный онкологический анамнез и др.

Заключение

Несмотря на тенденцию к снижению показателей смертности от РОД в популяции Томской области, проблема остается актуальной в связи с высоким уровнем и не изменившимся в течение периода исследования показателем смертности в женской популяции, высокими показателями смертности в сельских районах и неблагоприятной ситуацией в плане качества и полноты статистического учета больных и ранней диагностики рака органов дыхания в городских поселениях. У онкологической службы Томской области есть резервы по снижению показателей смертности от основных форм злокачественных новообразований, которые могут быть обеспечены мероприятиями по снижению заболеваемости и повышению выживаемости за счёт улучшения ранней диагностики и эффективности лечения новообразований дыхательной системы. Необходимо тесное взаимодействие врачей общей практики, особенно в сельских районах области, со специалистами-онкологами областного центра. Актуально продолжение внедрения разработанного модуля «Популяционный раковый регистр» с охватом всех административ-

ных территорий, который позволит обеспечить своевременную и адекватную маршрутизацию пациентов с подозрением на злокачественное новообразование, своевременную диагностику и

противоопухолевое лечение в условиях специализированного медицинского учреждения, с последующим эффективным диспансерным учетом онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://gco.iarc.fr> (дата обращения 07.02.2018).
2. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Жуйкова Л.Д., Воробьев В.А. Выживаемость больных раком легкого в Томской области. Якутский медицинский журнал. 2012; 4 (40): 38–41.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018; 250.

4. Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Мухамедов М.Р., Чойнзонов Е.Л. Злокачественные новообразования верхних дыхательных путей у населения Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (1): 31–36. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-31-36.
5. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <http://gco.iarc.fr> (дата обращения 07.10.2017).

Поступила 16.02.18

Принята в печать 19.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. ORCID: 0000-0002-3651-0665. ResearcherID: P-1470-2014. AuthorID (Scopus): 6603352329.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. SPIN-код: 3260-1308. ResearcherID: C-8293-2012. AuthorID (Scopus): 56626111900.

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4631-9100. ORCID: 0000-0003-3942-7944. ResearcherID: D-2326-2012. AuthorID (Scopus): 6603745719.

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

MORTALITY FROM RESPIRATORY SYSTEM CANCER IN THE TOMSK REGION

E.L. Choynzonov^{1,2}, L.D. Zhuikova¹, I.N. Odintsova²

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

5, Kooperativny street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: zhuikovalili@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru²

Abstract

A retrospective epidemiological analysis of the mortality from respiratory system cancer among the population of the Tomsk region for a ten-year period was carried out using data drawn from the official population and mortality statistics of the Tomsk region. Cancer has the second leading cause of death behind cardiovascular disease. Respiratory system cancer is the 3-rd most common cause of cancer-related death after cancers of the digestive system and genital organs. The standardized mortality rate for respiratory system cancer among the rural population is significantly higher than that in the urban population ($p < 0.05$). Over the study period, the respiratory system mortality rate decreased for males ($p = 0.0000$) and remained relatively constant for females. The lifetime risk of dying from respiratory system cancer in 2016 in the Tomsk region was higher than the national average. For men, it was the highest among the main localizations. Compared to 2007, the mortality rate decreased, as the risk of lung cancer death in men decreased. The lifetime risk of dying from respiratory system cancer was higher in the rural population than in the urban population. The indicator of «severity» of the disease indicates an unfavorable situation in terms of quality and completeness of statistical recording of patients and early diagnosis of respiratory cancer, especially in urban areas of the Tomsk region. In order to ensure timely and adequate routing of patients with suspected malignant neoplasm and timely diagnosis, the continued implementation of the Population-based Cancer Registry with coverage of all administrative territories and areas is of great importance.

Key words: cancer mortality, respiratory system cancer, population-based cancer registry, Tomsk region.

REFERENCE

1. *GLOBOCAN 2012*. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [cited 7 Feb 2018]. URL: <http://gco.iarc.fr/>
2. *Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrov G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. [in Russian]
3. *Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Zhujkova L.D., Vorobyov V.A.* Survival rate of the lung cancer patients in the Tomsk oblast. Yakut Medical Journal. 2012; 4 (40): 38–41. [in Russian]
4. *Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Mukhametov M.R., Choinzonov E.L.* The incidence of upper respiratory cancer among the population of Tomsk region. Siberian Journal of Oncology. 2016; 1: 31–36. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-31-36. [in Russian]
5. *Federal State Statistics Service of the Russian Federation*. [7 Nov 2017]. URL: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [in Russian]

Received 16.02.18
Accepted 19.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3651-0665. ResearcherID: P-1470-2014. AuthorID (Scopus): 6603352329.

Lilia D. Zhuikova, MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3536-8473. ResearcherID: C-8293-2012. AuthorID (Scopus): 56626111900.

Irina N. Odintsova, MD, DSc, Assistant Professor of Hygiene Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-3942-7944. ResearcherID: D-2326-2012. AuthorID (Scopus): 6603745719.

**This study required no funding.
The authors declare that they have no conflict of interest**

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19

УДК: 618.19-006.6-08:615.357

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотко П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтуев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ерещенко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А. Неоадъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

For citation: Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K., Paltuev R.M., Bershtein L.M., Semiglazova T.Y., Yerechshenko S.S., Klimenko V.V., Apollonova V.S., Komahov A.V., Bessonov A.A. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 11–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭСТРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, П.В. Криворотко, В.Г. Иванов, Е.К. Жильцова, Р.М. Палтуев, Л.М. Берштейн, Т.Ю. Семиглазова, С.С. Ерещенко, В.В. Клименко, В.С. Аполлонова, А.В. Комяхов, А.А. Бессонов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Аннотация

Свыше 70 % пациенток с раком молочной железы (РМЖ) имеют эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, т.е. считаются гормонзависимыми. Поэтому большинство женщин с ранними (операбельными) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию. Пациенткам с метастатическим ER+ РМЖ также часто назначается гормонзависимое лечение. Пациентки с ER+/PR+ местнораспространенным раком молочной железы, включая относительно операбельные опухоли (cT2N1, cT3N0M0), до сих пор подвергаются неоадъювантной химиотерапии в большинстве онкологических центров и диспансеров России и других стран. Более 10 лет назад в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности неоадъювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы против тамоксифена, неоадъювантная эндокринотерапия против неоадъювантной химиотерапии и др.). Первичной целью этих исследований являлась оценка гистологически полного или частичного ответа на лечение и частота органосохраняющего лечения. Десять лет спустя оказалось возможным представить отдаленные результаты неоадъювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией после ретроспективного иммуногистохимического анализа (ИГХ) фенотипов 239 пациентов с ER+ РМЖ. Исследование показало тенденцию к уменьшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8 % vs 53,9 %, $p=0,062$). Не выявлено достоверных отличий DFS в группе с люминальным В подтипом (41 % vs 40,0 %). Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы [CDK 4/6], мутация ER [ESR1], сигнальный путь mTOR, коэкспрессии ER+/HER2+) и ингибиторов к ним (палбоциклиб, эверолимус и др.) расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических РМЖ, но и операбельных ER+ опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная эндокринотерапия, эстроген-рецептор-положительные опухоли, гормонзависимые опухоли.

В течение многих лет первичное системное (неоадъювантное) лечение, предшествующее системному лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ, чтобы сделать

опухоль операбельной. Химиотерапия была основой такой терапии. В последнее время неоадъювантная эндокринотерапия развивается в качестве привлекательной альтернативы для ле-

чения постменопаузальных больных с крупными ER-позитивными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях был удельный вес больных, которым удалось выполнить органосохраняющие операции.

Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ER и/или PR) – мишень для эндокринотерапии [1, 2]. Поэтому предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при экспрессии ER и/или PR. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксансодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после неoadъювантной химиотерапии значительно выше среди пациенток с ER-негативными, PR-негативными опухолями, нежели среди женщин с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [1]. В исследовании ECTOI полная патоморфологическая регрессия опухоли (pCR) после неoadъювантной химиотерапии наблюдалась у 42 % больных с ER-негативными опухолями по сравнению с 12 % в группе ER-позитивных больных [1].

Наиболее крупным исследованием неoadъювантной эндокринотерапии оказалось испытание P-024 с участием НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова [3]. Рандомизированное, двойное-слепое, многоцентровое испытание P-024 было проведено для того, чтобы сравнить противоопухолевую активность летрозолола с активностью тамоксифена у 337 постменопаузальных женщин с ER+/-PR+ первичным нелеченным РМЖ. В соответствии с рандомизацией пациентки получали ежедневное лечение или летрозолом (2,5 мг) или тамоксифеном (20 мг) в течение 4 мес. До начала лечения ни одна из больных не считалась кандидатом для выполнения органосохраняющей операции, 14 % больных имели неоперабельные опухоли. Главная цель исследования – сравнить клинический общий ответ (CR + PR) на лечение. Вторичными целями являлись оценки объективного ответа, определяемого ультразвуковым исследованием и маммографией, а также число больных, которым стало возможным выполнить органосохраняющие операции в результате неoadъювантного лечения. В этом исследовании ответ опухоли на лечение был связан со статусом гормональных рецепторов. Более частый объективный ответ наблюдался у пациенток с высоким уровнем ER. При любом уровне экспрессии ER частота ответов опухоли на лечение летрозолом была выше, чем на тамоксифен. При повышенной экспрессии erb-B1 и/или erb-B2 частота объективных ответов в группе получавших летрозол достигала 88 % и лишь 21 % ответов в группе получавших тамоксифен ($p=0,0004$). С другой стороны, при

ER+ опухолях, не экспрессирующих erb-B1 и/или erb-B2, частота клинических ответов на лечение оказалась схожей: для летрозолола – 52 %, для тамоксифена – 42 % ($p=0,078$) [4]. В испытании IMPACT вероятность достижения общего объективного ответа (CR+PR) оказалась в два раза выше в группе получавших анастрозол, в сравнении с получавшими тамоксифен ($p=0,0005$). I.E. Smith, M. Dowsett [5] недавно опубликовали результаты многоцентрового, двойного-слепого клинического исследования IMPACT (один аримидекс против тамоксифена против комбинации AT). Сравнивалась непосредственная эффективность неoadъювантного лечения анастрозолом (1 мг ежедневно) против тамоксифена (20 мг ежедневно) против их комбинации (AT), в исследование вошли 330 постменопаузальных больных ER+ и/или PR+ РМЖ, с крупными, но операбельными опухолями или местнораспространенными опухолями. Лечение продолжалось 3 мес, и в случаях, когда отмечался объективный ответ на неoadъювантное лечение, такое лечение рекомендовалось и в адъювантном режиме до 5 лет.

При первичном анализе оказалась схожей частота ответов на анастрозол, тамоксифен и их комбинацию (37, 36 % и 39 % соответственно). Но достоверно большему числу больных, получавших анастрозол, выполнялись органосохраняющие операции (46 % против 22 %; $p=0,03$). При erb-B2-положительных опухолях молочной железы частота клинических ответов на анастрозол была выше, чем на тамоксифен (58 % против 22 %; $p=0,009$).

В исследовании PROACT также не найдено особых преимуществ анастрозолола по сравнению с тамоксифеном, исключая erb-B2-положительные опухоли. Нами проведено рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности эксеместана и тамоксифена [6]. В него вошли более 150 постменопаузальных женщин с ER+ и PR+РМЖ (T2N1–2; T3N0–1; T4N0M0), рандомизированных на получение эксеместана (25 мг ежедневно) или тамоксифена (20 мг ежедневно) в течение 3 мес. Неoadъювантное лечение эксеместаном достоверно улучшило клинический объективный ответ (76,3 % против 40 %; $p=0,05$), но не отмечалось достоверных отличий маммографического и ультразвукового «ответов». Частота полного патоморфологического регресса опухоли оказалась незначительной в обеих группах (3 % против 1 %; $p=0,5$). Сделан вывод, что эксеместан эффективнее тамоксифена в неoadъювантном лечении постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ.

Пока еще нет крупных рандомизированных исследований, сравнивающих неoadъювантную эндокринотерапию с химиотерапией, так как больные, получающие неoadъювантную химиотерапию, чаще всего пременопаузального возраста с ER-негативными опухолями. Практически только

2 исследования, сравнивающих неоадьювантную химиотерапию с эндокринотерапией, выполнены и опубликованы нами [6]. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неоадьювантной эндокринотерапии и неоадьювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неоадьювантные эндокрино- и химиотерапию [6].

Материал и методы

Представленное исследование – открытое рандомизированное испытание фазы IIв, направленное на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (эксеместаном или анастрозолом) и химиотерапии (доксорубицин и паклитаксел каждые 3 нед, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ER-позитивным РМЖ.

В исследование включено 239 больных ER-позитивным и/или PR-позитивным РМЖ (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), которые рандомизировались на получение неоадьювантной эндокринотерапии (ЭТ) (анастрозол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день в течение 3 мес, 121 больная) или химиотерапии (ХТ) (доксорубицин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м, 4 цикла с перерывом в 3 нед, 118 больных). На момент включения больным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию.

После выполнения органосохраняющей операции все пациентки получали лучевую терапию (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 13,6 года.

Объективный ответ опухолей на лечение оценен в соответствии с критериями ВОЗ клиническим

методом (пальпация), маммографией и ультразвуковым исследованием.

Результаты

Показатели общего объективного ответа (CR+PR) оказались статистически схожими в химиотерапевтической и эндокринной группах (табл. 1 и 2). Средняя продолжительность до клинического ответа равнялась 57 дням в группе получавших эндокринотерапию и 51 дню среди подвергавшихся химиотерапии ($p>0,05$). Патоморфологический полный ответ в первичной опухоли наблюдался у 5,9 % пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию, и у 3,2 % больных, получавших эндокринотерапию.

Органосохраняющие операции выполнены 33 % больных из группы эндокринотерапии и 23,9 % больных, подвергавшихся химиотерапии ($p=0,058$). При высоком уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (≥ 6 Allred) наблюдалась тенденция к более частому получению полных клинических ответов (70 % против 60 %) и более частому выполнению органосохраняющих операций (43 % против 24 %) в группе больных, получавших неоадьювантную эндокринотерапию экземестаном или анастрозолом, по сравнению с получавшими неоадьювантную химиотерапию (табл. 3).

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности [6]. Частота ответа ($40 = \text{ЧР(РR)} + \text{ПР(СR)}$) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5 %) и в группе химиотерапии (63,6 %; $p>0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших экземестан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция в отношении более высокой частоты от-

Таблица 1

Клиническая оценка эффективности неоадьювантной эндокринотерапии и химиотерапии

Эффективность лечения	Эндокринотерапия А+Е (n=121)	Химиотерапия (n=118)	p
Общий ответ (CR + PR)	64,4 %	63,5%	>0,5
Полный ответ	9,9 %	10,2%	>0,5
Частичный ответ	54,5 %	53,3%	>0,5

Примечание: А – анастрозол; Е – экземестан.

Таблица 2

Маммографическая и ультразвуковая оценка эффективности неоадьювантной эндокринотерапии и химиотерапии

Параметры эффективности	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)	p
Маммография (CR+PR)	60,6 %	62,7 %	>0,5
Полный ответ	5,7 %	6,6 %	>0,5
Частичный ответ	54,9 %	56,1 %	>0,5
Ультразвуковая оценка (CR+PR)	40,4 %	44,0 %	>0,5
Полный ответ	3,3 %	4,2 %	>0,5
Частичный ответ	37,1 %	42,8 %	>0,5
Органосохраняющие операции	33,0 %	23,9 %	>0,5

Таблица 3

Общая частота объективного ответа на лечение среди больных с высокой экспрессией ER (Allred $\geq$ 6)

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n=70)	Химиотерапия (n=63)	p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

вета на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ER (Allred $\geq$ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43 % против 24 %; $p=0,054$; табл. 3).

Побочные эффекты лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе больных, получавших эндокринотерапию. У шести больных, получавших химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приведшая к прерыванию лечения. Летальных случаев не было.

На 14-й Международной конференции по раку молочной железы (St. Gallen, 2015) нами были представлены отдаленные результаты этого рандомизированного исследования после иммуногистохимического определения биологических подтипов РМЖ [7]. К люминальным были отнесены опухоли высокой экспрессии рецепторов эстрогенов (Allred $\geq$ 6) HER2-негативные, G1. К люминальным В отнесены опухоли: G2-3, ER+ и/или PR+, HER2 $\pm$. Большинство пациенток (133, 55,6 %) имели люминальный А подтип (70 пациенток получали эндокринотерапию ингибиторами ароматазы, 63 пациентки – химиотерапию (таксаны + антрациклины). Люминальный В (HER2-негативный) идентифицирован у 75 (31,4 %) пациенток, 37 из

них получили эндокринотерапию, 38 – химиотерапию. Люминальный В (HER2-позитивный) идентифицирован у 31 (13 %) пациентки, 14 из них получали эндокринотерапию, 17 – химиотерапию (без анти-HER2 таргетной терапии).

Исследование показало явную тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ в группе пациентов, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8 % против 53,9 % $p=0,062$) (рис. 1).

Не выявлено достоверных отличий показателей безрецидивной (DFS) и общей (OS) выживаемости в группе с люминальным В подтипом РМЖ (включая люминальный HER2+ РМЖ) между 51 пациенткой, получавшей неоадьювантную эндокринотерапию, и 55 женщинами, получавшими химиотерапию (рис. 2). Десятилетняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 41,0 % против 40,0 %, общая выживаемость (OS) – 49,9 % против 52,7 % соответственно ($p>0,5$). Следовательно, неоадьювантная эндокринотерапия представляет собой более эффективное лечение, чем цитостатическая химиотерапия у специально отобранных постменопаузальных пациенток с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов (люминальный А подтип РМЖ).

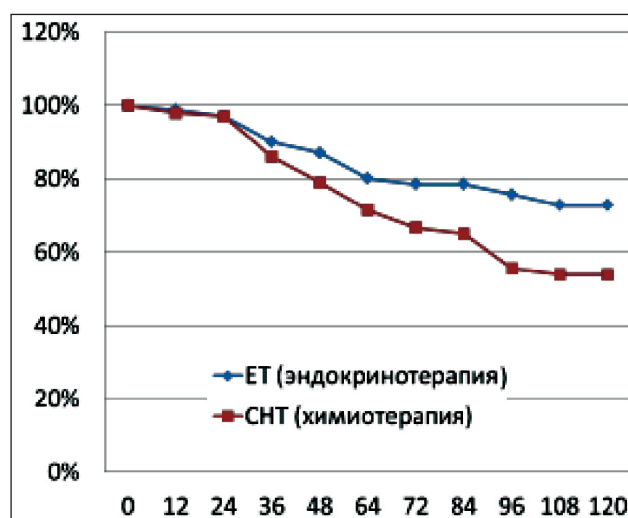


Рис. 1. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) у пациенток с люминальным А РМЖ, получавших неоадьювантную эндокринотерапию, в сравнении с получавшими химиотерапию ($p=0,062$) [Kaplan – Meyer]

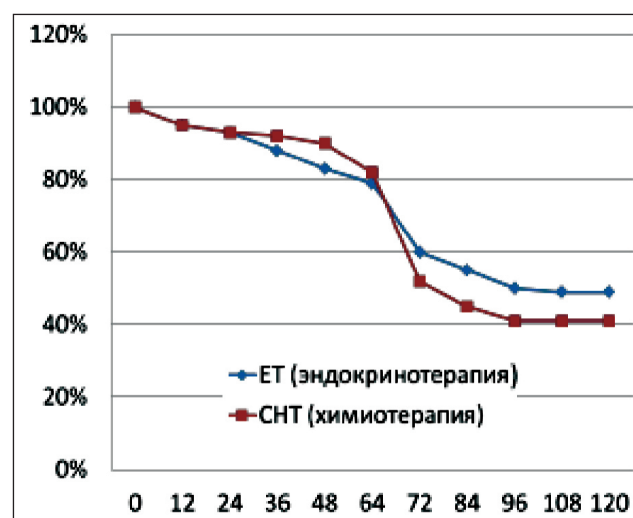


Рис. 2. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) у пациенток с люминальным В РМЖ, получавших неоадьювантную эндокринотерапию, в сравнении с получавшими химиотерапию ($p>0,05$) [Kaplan – Meyer]

Таблица 4

Общий ответ на лечение в клиническом испытании «Эверолимус + летрозол против одного летрозола»

Ответ на лечение	Эверолимус + летрозол (n=32)	Один летрозол (n=30)
	Клинический ответ (пальпация)	
Полный ответ (CR)	13 %	9 %
Частичный ответ (PR)	55 %	50 %
Не было изменений (стабилизация)	24,6 %	29,5 %
Прогрессирование	4,3 %	9,8 %
Не оценен	2,9 %	1,5 %
Общий объективный ответ (CR+PR)	68 %	59 %

Примечание: $p=0,0616$.

Вместо обсуждения.

Перспективы будущего применения неоадъювантной эндокринотерапии

Принципиальные направления неоадъювантной эндокринотерапии будут основаны, как и прежде, на заимствовании новых лечебных подходов при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ). К сожалению, реальные данные показывают, что большинство пациентов с ER+ мРМЖ по-прежнему получают химиотерапию в качестве лечения, несмотря на более низкую эффективность.

Еще на втором форуме ESO/ESMO (2014) были определены и опубликованы данные по гормонорезистентности [8]. Тем не менее в срочном порядке необходимо определить новые предиктивные факторы для четкой идентификации пациентов, у которых опухоли имеют первичную резистентность к гормонотерапии, что приводит к возникновению ранних рецидивов и быстрому прогрессированию процесса примерно у 20–25 % пациентов с люминальным РМЖ, получавших эндокринотерапию [11]. Возможные причины могут включать как потерю ER [12], так и мутации ER [13].

Важнейшим достижением в лечении люминального распространенного РМЖ за последние 2 года, несомненно, стало введение нового класса агентов, ингибиторов CDK4/6, в сочетании с гормонотерапией.

Эффективность ингибитора CDK4/6 палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве терапии 1-й линии оценивали в рандомизированном исследовании II фазы PALOMA 1 [9], которое показало значительную 10-месячную пользу в отношении выживаемости без прогрессирования (БПВ) в сочетании с благоприятным профилем нежелательных явлений (основным проявлением токсичности была нейтропения). Исходя из этих результатов, FDA предоставило ускоренное одобрение, в результате чего препарат стал доступен в США и в РФ. В 2016 г. на ASCO было представлено исследование III фазы PALOMA 2 и подтверждено 10-месячное преимущество БПВ, причем основными проявлениями токсичности являются гематологические (в основном нейтропения) и усталость

[9]. С учетом этих результатов первоначальное заявление, разработанное на ABC3, было изменено и проведено повторное голосование по электронной почте, рассматривая этот вариант лечения как один из предпочтительных, если есть такая возможность. Совсем недавно (сентябрь 2016 г.) ЕМА также начала процесс одобрения палбоциклиба. Тем не менее в ряде стран его одобрения/возмещения (компенсации) еще не принято, и вопрос о стоимости имеет решающее значение для применения в клинической практике, как и для многих таргетных антиHER-2 препаратов.

После 1-й линии эндокринной терапии добавление палбоциклиба к фулвестранту приводит к значительному, хотя и более низкому 5-месячному увеличению БПВ в исследовании III фазы PALOMA-3. При оценке качества жизни было продемонстрировано как улучшение в общей популяции, так и отсроченное ухудшение этого важного показателя в связи с усилением болевого синдрома в группе палбоциклиба [13]. Важно отметить, что в исследовании PALOMA-3 рандомизированы пациентки как в постменопаузе, так и в пре/перименопаузе (в сочетании с подавлением функции яичников), что позволяет оценить эффективность препарата в группе РМЖ, которая обычно исключается из исследований по гормонотерапии. Другой возможной терапией является комбинация эндокринной терапии с ингибитором mTOR – эверолимусом. Эта комбинация показала преимущество БПВ примерно на 6 мес без существенного увеличения общей выживаемости (ОВ) и с выраженной токсичностью [14]. Однако, как и с многими другими агентами, по мере того, как увеличивается опыт использования эверолимуса и возможности по контролю за нежелательными явлениями, его клиническое применение становится проще.

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR + RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68 % у пациенток группы «эверолимус» и 59 % в «плацебо» (при расчетах по одностороннему тесту one-side, X , $p=0,0616$ (табл. 4). Полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13 % больных группы «эверолимус» и 9 % больных

в «плацебо»: частичные ответы (PR) отмечались у 55 % пациентов в группе «эверолимус» и у 50 % пациентов группы «плацебо» [15] (табл. 4).

Показатели объективного ответа, определяемые с помощью ультразвука, равнялись 58 % и 47 % в группе «эверолимус» и группе «плацебо» соответственно. Эти отличия также были статистически значимыми (односторонний тест one-side X тест, $p=0,0352$). Таким образом, комбинированное неoadъювантное лечение, включающее ингибитор mTOR эверолимус и ингибитор ароматазы летрозол, увеличивает частоту объективных ответов опухоли на лечение у большего числа больных, чем стандартное лечение одним летрозолом.

В настоящее время, несмотря на интенсив-

но проводимые исследования, не существует предиктивного биомаркера, кроме статуса рецепторов гормонов, для выявления пациентов, которые получают наибольшую пользу от лечения ингибиторами m-TOR или CDK4/6. Исследования должны продолжаться. Кроме того, нет данных об оптимальной последовательности отдельных эндокринных агентов и комбинаций с таргетными препаратами, поэтому эта область является приоритетом клинических исследований. Крайне важно продолжать сбор данных после прогрессирования, чтобы лучше оценить эффективность каждой группы препаратов, когда они назначаются последовательно (например, ингибиторы CDK4/6 после ингибиторов m-TOR и наоборот).

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяхов А.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Рекомендации по лечению рака молочной железы. М.: Мегapolis, 2017. 168
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Ermin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., Dugan M., Borgs M.; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001 Nov; 12 (11): 1527–32.
4. Ellis M.J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombart-Cussac A., Jänicke F., Miller W.R., Evans D.B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15; 19 (18): 3808–16. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3808.
5. Smith I.E., Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res.* 2003; 82: S6.
6. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007, 110 (2): 244–254.
7. Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Petrenko O.L., Komyahov A.V., Paltuev R.M., Matzko D. P198 Prognostic values of breast cancer subtypes: from phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy. *The Breast.* 2015; 24: S92.
8. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., Andre F., Cardoso M.J. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced Breast Cancer (ABC2). *Simultaneous And Annals of Oncology.* 2014; 25: 1871–1888.
9. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16 (1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
10. Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373 (17): 1672–3. doi: 10.1056/NEJMc1510345.
11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S.A., Gelmon K.A., Gauthier E.R. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ERb/HER2e advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34. Abstr 507.
12. Weigel R.J., de Coninck E.C. Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Aug 1; 53 (15): 3472–4.
13. Friibbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C.H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J.M., Johnston S.R., Turner N.C. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
14. Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C.H., Loibl S. Quality of life with palbociclib plus full-vestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun; 27 (6): 1047–54. doi: 10.1093/annonc/mdw139.
15. Bachelot T., Bourcier C., Cropet C., Ray-Coquard I., Ferrero J.M., Freyer G., Abadie-Lacourtoisie S., Eymard J.C., Debled M., Spaëth D., Legouffe E., Allouache D., El Kouri C., Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1; 30 (22): 2718–24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708.

Поступила 27.02.18
Принята в печать 1.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семиглазов Владимир Федорович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vsemiglazov@mail.ru. SPIN-код: 3874-9539, AuthorID (РИНЦ): 105032.

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemiglazov@mail.ru. SPIN-код: 6786-9577. AuthorID (РИНЦ): 432949.

Дашян Гарик Альбертович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dgarik@mail.ru. SPIN-код: 6989-7148. AuthorID (РИНЦ): 308821.
Криворотко Петр Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. SPIN-код: 2448-7506. AuthorID (РИНЦ): 356650.

Иванов Вадим Геннадьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doctorivanov2402@gmail.com. SPIN-код: 3836-1780. AuthorID (РИНЦ): 329449.

Жильцова Елена Константиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ziltsova@yandex.ru. SPIN-код: 3045-1704. AuthorID (РИНЦ): 321963.

Палтеев Руслан Маликович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: paltuev@mail.com. SPIN-код: 9963-3032. AuthorID (РИНЦ): 854871.

Берштейн Лев Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения онкоэндокринологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: levmb@endocrin.spb.com. SPIN-код: 2265-6757. AuthorID (РИНЦ): 79406.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: tsemiglazova@mail.ru. SPIN-код: 9773-3759. AuthorID (РИНЦ): 751829.

Ерещенко Сергей Сергеевич, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.ereschenko@gmail.com. SPIN-код: 5957-9137. AuthorID (РИНЦ): 946143.

Клименко Вероника Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: veronika30081987@mail.ru

Аполлонова Вера Сергеевна, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vsapollonova@mail.com

Комяхов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: komyahov@yandex.ru. SPIN-код: 8286-4406. AuthorID (РИНЦ): 890949.

Бессонов Александр Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.bessonov@gmail.com. SPIN-код: 3553-4670. AuthorID (РИНЦ): 972268.

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

NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR PATIENTS WITH ESTROGEN-RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, P.V. Krivorotko, V.G. Ivanov, E.K. Zhiltsova, R.M. Paltuev, L.M. Bershtein, T.Yu. Semiglazova, S.S. Yerechshenko, V.V. Klimenko, V.S. Apollonova, A.V. Komyahov, A.A. Bessonov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Str., Pesochnyi village, 197758-Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: dr.ereschenko@gmail.com

Abstract

More than 70 % of patients with breast cancer have estrogen-receptor-positive tumors (ER+) and are considered hormone-sensitive. That is why a vast majority of patients with early operable tumors receive adjuvant endocrine therapy. Patients with metastatic ER+ breast cancer also receive hormone therapy as

first-line treatment. Patients with ER+/PR+ locally advanced breast cancer including potentially operable cases (cT2N1, cT3N0M0) are still a subject to neoadjuvant chemotherapy in most of the oncology centers in Russia and worldwide. More than 10 years ago, several trials evaluating the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy were conducted in the Petrov Research Institute of Oncology (aromatase inhibitors vs tamoxifen, neoadjuvant endocrine therapy vs neoadjuvant chemotherapy, etc.) The primary endpoint was the evaluation of pathologic complete/partial response to therapy and the frequency of breast-conserving surgeries following neoadjuvant treatment. We now represent 10-year long-term follow-up data on comparison of neoadjuvant chemotherapy with neoadjuvant endocrine therapy after retrospective determination of IHC-phenotypes of 239 patients with ER+ breast cancer. The study results show tendency to better 10-year disease-free survival in patients with luminal-A breast cancer who received endocrine therapy compared to neoadjuvant chemotherapy (72.8 % vs 53.9 %, respectively, $p=0.062$) There were no statistically significant differences in DFS rates among patients with the luminal B breast cancer subtype (41 % vs 40 %) The discovery of biomarkers of potential resistance to endocrine therapy (cyclin-dependant kinase activity [cdk 4/6], estrogen-receptor mutation [ESR1], mTOR signaling pathway activity, co-expression of the ER and HER2neu [ER+/HER2neu3+]) and ways to inhibit the activity of the resistance pathways (palbociclib, everolimus, etc.) have expanded the armamentarium of endocrine-therapy for not only metastatic and locally-advanced but also operable cases of ER+ breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy, ER+ breast cancer, hormone-dependent tumors.

REFERENCES

1. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Nikolaev K.S., Komyakhov A.V., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Palutov R.M. Practical recommendations for the treatment of breast cancer. Moscow: Megapolis. 2017. 168. [in Russian]
2. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
3. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Ermin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., Dugan M., Borgs M.; Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001 Nov; 12 (11): 1527–32.
4. Ellis M.J., Coop A., Singh B., Mauriac L., Llombart-Cussac A., Jänicke F., Miller W.R., Evans D.B., Dugan M., Brady C., Quebe-Fehling E., Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15; 19 (18): 3808–16. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3808.
5. Smith I.E., Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res.* 2003; 82: S6.
6. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer.* 2007; 110 (2): 244–254.
7. Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Petrenko O.L., Komyakhov A.V., Palutov R.M., Matzko D. P198 Prognostic values of breast cancer subtypes : from phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy. *The Breast.* 2015; 24: S92.
8. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., Andre F., Cardoso M.J. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast Cancer (ABC2). *Simultaneous And Annals of Oncology.* 2014; 25: 1871–1888.
9. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin – dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib on combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan; 16 (1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
10. Turner N.C., Huang Bartlett C., Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22; 373 (17): 1672–3. doi: 10.1056/NEJMc1510345.
11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E., Im S.A., Gelmon K.A., Gauthier E.R. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ERb/HER2e advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016; 34. Abstr 507.
12. Weigel R.J., de Coninck E.C. Transcriptional control of estrogen receptor in estrogen receptor-negative breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993 Aug 1; 53 (15): 3472–4.
13. Friibbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C.H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J.M., Johnston S.R., Turner N.C. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1; 34 (25): 2961–8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061
14. Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C.H., Loibl S. Quality of life with palbociclib plus full-vestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun; 27 (6): 1047–54. doi: 10.1093/annonc/mdw139.
15. Bachelot T., Bourgier C., Cropet C., Ray-Coquard I., Ferrero J.M., Frey G., Abadie-Lacourtoisie S., Eymard J.C., Debled M., Spaëth D., Legouffe E., Allouache D., El Kouri C., Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1; 30 (22): 2718–24. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0708.

Received 27.02.18

Accepted 1.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir F. Semiglazov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: vsemiglazov@mail.ru.
Vladislav V. Semiglazov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: ssemiglazov@mail.ru.
Garik A. Dashyan, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dgarik@mail.ru.
Petr V. Krivorotko, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dr.krivorotko@mail.ru.

Vadim G. Ivanov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: doctorivanov2402@gmail.com.

Elena K. Zhiltsova, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: ziltsova@yandex.ru.

Ruslan M. Paltuev, MD, PhD, Senior Fellow, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: paltuev@mail.com.

Lev M. Bershtein, MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Laboratory of Endocrine Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: levmb@endocrin.spb.com.

Tatiana Yu. Semiglazova, MD, DSc, Head of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: tsemiglazova@mail.ru.

Sergey S. Yerechshenko, MD, Postgraduate, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: dr.ereschenko@gmail.com.

Veronika V. Klimenko, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: veronika30081987@mail.ru

Vera S. Apollonova, MD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: vsapollonova@mail.com

Alexander V. Komyahov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: komyahov@yandex.ru.

Alexander A. Bessonov, MD, PhD, Researcher, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). Email: dr.bessonov@gmail.com

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 20–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

For citation: Skoropad V. Yu., Kudryavtsev D. D., Anikina E. N., Poluaktova M. V., Titova L. N. Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 20–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад, Д.Д. Кудрявцев, Е.Н. Аникина, М.В. Полуэктова,
Л.Н. Титова

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

Цель работы – анализ частоты развития и степени тяжести токсических реакций со стороны периферической крови, печени, поджелудочной железы в процессе проведения и после завершения неоадъювантной химиолучевой терапии в составе комбинированного лечения больных местнораспространенным раком желудка. **Материал и методы.** В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ проведена II фаза клинического исследования эффективности комбинированного лечения больных местнораспространенным раком желудка с неоадъювантной химиолучевой терапией и последующей гастрэктомией с лимфодиссекцией в объеме D2. Основными критериями включения были: морфологически подтвержденный рак желудка, клиническая стадия cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0. Всем больным до начала неоадъювантной терапии выполнялось комплексное обследование, включая СКТ органов грудной и брюшной полостей и лапароскопию для исключения перитонеального канцероматоза. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр по методике дневного дробления дозы (1 + 1,5 Гр) на фоне модифицированной схемы САРОХ. Хирургическое лечение в объеме гастрэктомии/субтотальной резекции желудка планировали через 4–6 нед после завершения курса химиолучевой терапии. Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии проводилась с помощью шкалы NCI CTC, версия 3.0. В работе представлена оценка гематологической токсичности, а также токсических проявлений со стороны печени и поджелудочной железы – органов, попадающих в 90–100 % изодозу. **Результаты.** Среди токсических реакций в процессе и после завершения неоадъювантной химиолучевой терапии преобладали: тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения I–II степени, что не требовало назначения дополнительной симптоматической терапии. Лучевая терапия в полном объеме была завершена у 45 (98 %) больных. Химиотерапия в полном объеме была завершена у 42 (91 %) пациентов. Медиана срока между окончанием химиолучевой терапии и хирургическим вмешательством составила 44 дня. Хирургическое лечение после завершения химиолучевой терапии было выполнено у 100 % больных, в том числе R0 резекции – у 93 % больных. **Заключение.** Предложенная методика предоперационной химиолучевой терапии удовлетворительно переносится больными, в большинстве случаев может быть завершена в полном объеме и не препятствует выполнению последующего хирургического лечения, включая расширенно-комбинированные вмешательства.

Ключевые слова: рак желудка, неоадъювантная химиолучевая терапия, токсичность, комбинированное лечение.

Рак желудка является пятым по распространенности злокачественным новообразованием и второй ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. В Российской Федерации в структуре онкологической смертности рак желудка также занимает 2-е ранговое место (ежегодно заболе-

вают более 37 000 человек, умирают более 20 000 человек); летальность в течение первого года после установления диагноза достигает 50 % [2]. По данным мировой литературы, общая пятилетняя выживаемость пациентов операбельным раком желудка не превышает 20–30 %. Операция

с адекватным объемом лимфодиссекции является основным методом лечения, однако прогноз в случае местнораспространенных форм рака желудка остается неутешительным. В первую очередь это связано с развитием локо-регионарного рецидива и отдаленных метастазов, в том числе вызванных диссеминацией раковых клеток во время оперативного вмешательства [3].

Улучшение отдаленных результатов лечения большинство авторов связывает с развитием комплексной терапии, включающей наряду с хирургическим лечением химиотерапию, лучевую терапию, а также их комбинации [4, 5]. Однако до настоящего времени не определен оптимальный состав адъювантной терапии, а также временные интервалы ее проведения. Потенциально предоперационная терапия имеет существенные преимущества: максимально раннее начало системного лечения; локо-регионарное воздействие на первичный процесс и регионарные метастазы, позволяющее добиться регрессии опухоли вплоть до ее эрадикации; снижение биологического потенциала диссеминированных раковых клеток. По данным ряда зарубежных авторов, применение предоперационной химиолучевой терапии позволяет увеличить частоту радикальных (R0) операций, а также приводит к достижению полного и выраженного терапевтического патоморфоза у 30–40 % больных [6–9]. В МРНЦ разработана и внедрена оригинальная методика неоадъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) [10]. С учетом того, что в последующем больному выполняется радикальная операция, важнейшее значение приобретает безопасность неоадъювантной терапии.

Целью исследования явился анализ частоты развития и степени тяжести токсических реакций со стороны периферической крови, печени, поджелудочной железы.

Материал и методы

В МРНЦ проведена II фаза клинического исследования комбинированного лечения больных раком желудка с НХЛТ и последующей гастрэктомией D2. Основным критерием включения был

морфологически подтвержденный рак желудка cT3–4N0, cT2–4N1–3; M0. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр с дневным дроблением дозы: 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 ч (84 ед. ВДФ, что изоэффективно 50 Гр классического фракционирования). Применяли трехпольное облучение с углами наклона к центральной оси справа – 30–60°, слева – 10–40°, слева сзади – 90–160°. Облучение осуществлялось высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20». Продолжительность курса облучения составляла 18 дней (с учетом выходных – 24 дня). Химиотерапия проводилась следующими препаратами: (1) капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии; (2) оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно один раз в 3 нед (1-й и 21-й дни). Хирургическое лечение планировали через 4–6 нед после завершения курса химиолучевой терапии. В работе применяли международную классификацию TNM, 7-го издания (2009). Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии проводилась с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 45 больных, из них 28 мужчин и 17 женщин. Возраст пациентов составлял 40–76 лет (медиана – 60 лет). Наиболее часто опухоль располагалась в верхней и средней третях желудка, у 11 больных было отмечено субтотальное и тотальное поражение. Среди морфологических форм рака желудка преобладали низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак (64,5 %). По данным комплексного обследования (ФГС, СКТ, лапароскопия), опухоль желудка в пределах мышечного/субсерозного слоев была диагностирована у 11 (24 %) больных, прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 34 (76 %) больных. Регионарная лимфаденопатия была выявлена в 36 (80 %) случаях.

В таблице суммированы данные о степени токсичности при проведении НХЛТ у больных

Таблица

Частота токсических проявлений во время неоадъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

Критерии токсичности	Степень токсичности				
	Всего	I степень	II степень	III степень	IV степень
Анемия	5 (11 %)	4 (9 %)	1 (2 %)	-	-
Тромбоцитопения	22 (48 %)	21 (46 %)	-	1 (2 %)	-
Нейтропения	18 (40 %)	10 (22 %)	8 (18 %)	-	-
Лейкопения	17 (37 %)	10 (22 %)	7 (15 %)	-	-
Гиперамлаземия	3 (7 %)	3 (7 %)	-	-	-
Билирубин общий	10 (22 %)	9 (20 %)	1 (2 %)	-	-
ЩФ	13 (29 %)	13 (29 %)	-	-	-
АСТ	17 (38 %)	17 (38 %)	-	-	-
АЛТ	12 (27 %)	12 (27 %)	-	-	-

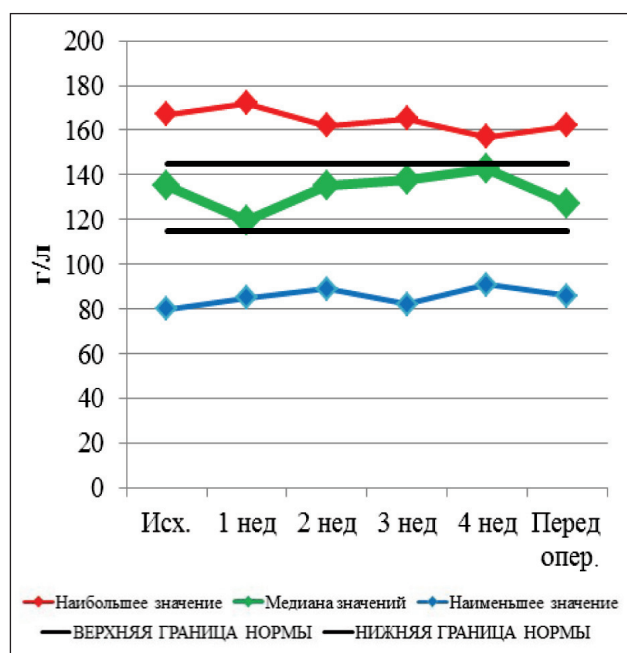


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

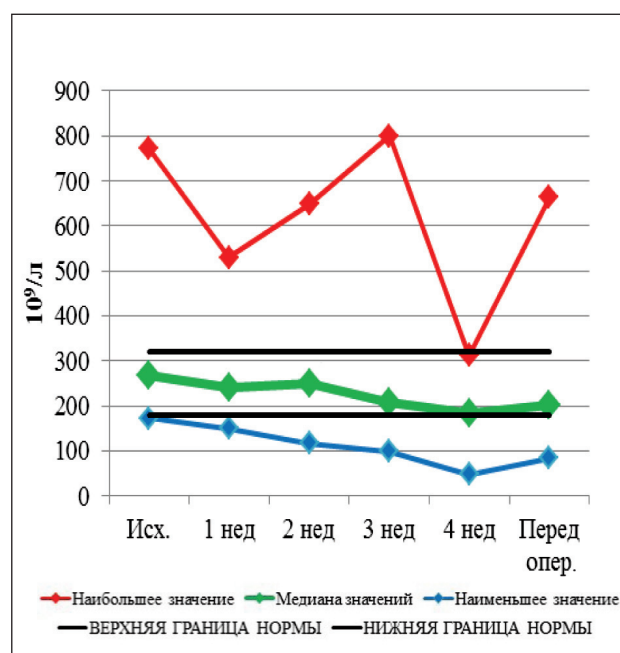


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

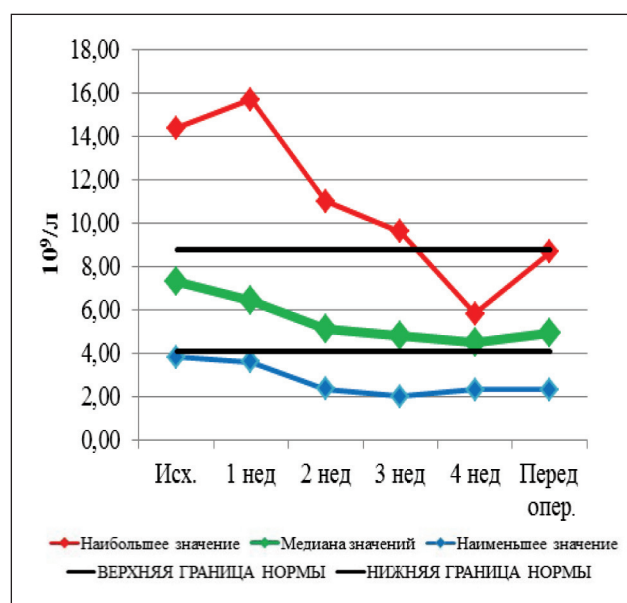


Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

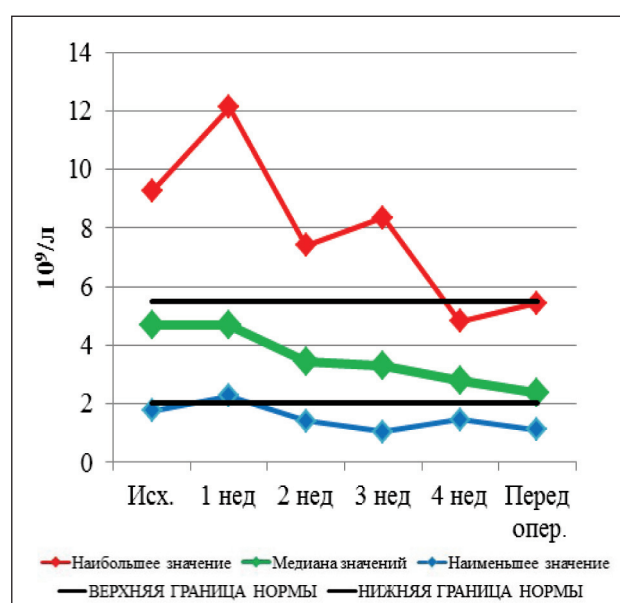


Рис. 4. Динамика уровня нейтрофилов при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

местнораспространенным раком желудка. Как следует из представленных данных, преобладала I ст., которая не требовала проведения корригирующей терапии; II ст. токсичности наблюдалась наиболее часто со стороны показателей белой крови – нейтрофилов и лейкоцитов; III ст. токсичности (тромбоцитопения) имела место только у 1 больного. Полученные результаты выгодно отличаются от результатов ряда зарубежных авторов, по данным которых, при проведении химиолучевой терапии гематологическая и желудочно-кишечная токсичность III–IV ст. наблюдалась у 12–52 % больных,

описаны и летальные исходы, связанные с лечением [11, 12]. В то же время S. Samel et al. [13] отметили весьма невысокий уровень токсичности – только у 1 больного из 16 имела место реакция III ст.; преобладали гематологические и желудочно-кишечные токсические реакции I–II ст.

Динамика гематологических и биохимических показателей при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии и после ее завершения представлена на рис. 1–9. Перед НХЛТ у 14 пациентов наблюдалась анемия I–II ст., которая сохранялась в течение всего курса лечения у 10 больных, при

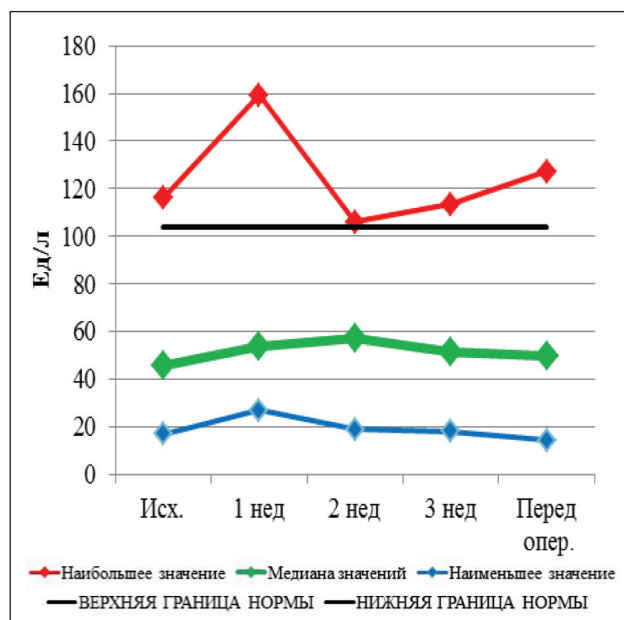


Рис. 5. Динамика уровня амилазы при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

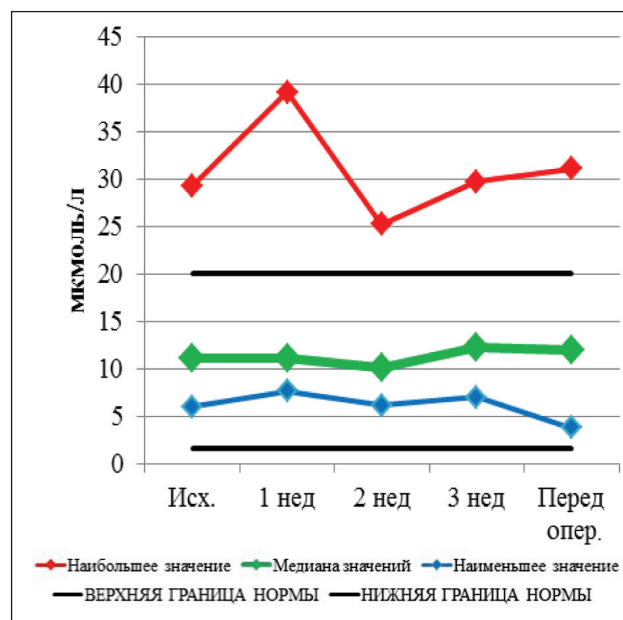


Рис. 6. Динамика показателей общего билирубина при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

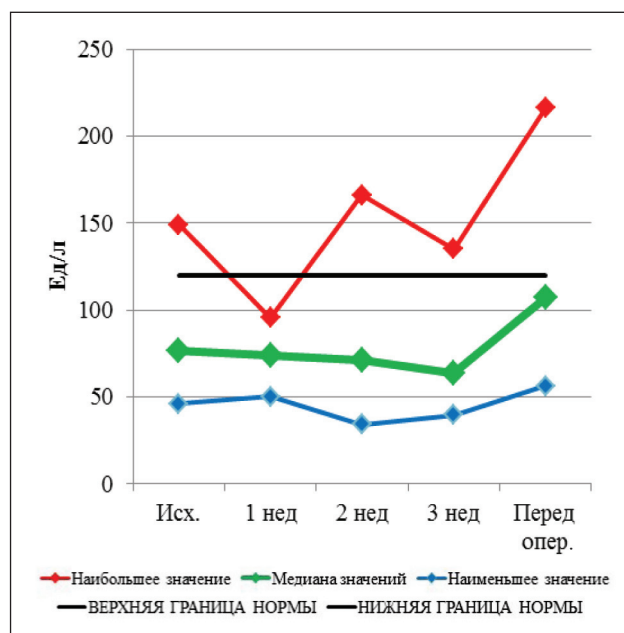


Рис. 7. Динамика показателей щелочной фосфатазы при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

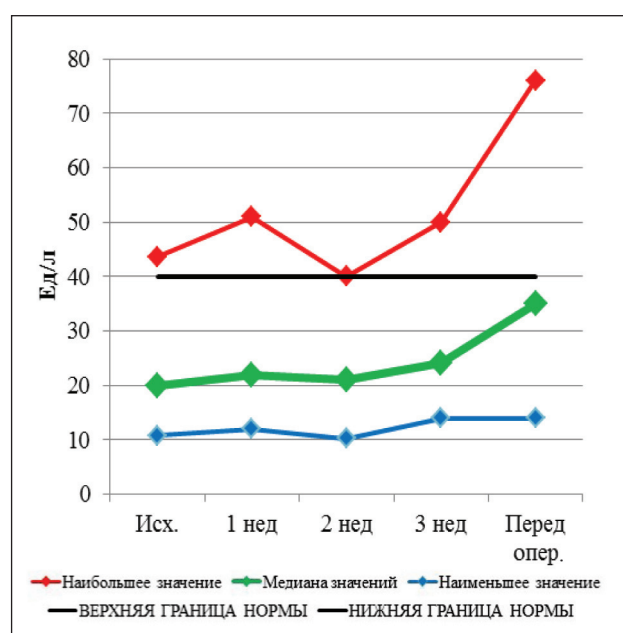


Рис. 8. Динамика показателей АСТ при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

этом в 4 случаях показатели достигли нормальных значений. Среди больных с нормальным исходным показателем гемоглобина анемия I и II ст. развилась у 2 больных. Перед операцией анемия I ст. имела место в 4 случаях. Тромбоцитопения перед началом НХЛТ была выявлена у 1 больного, она сохранялась в течение всего курса лечения. У 7 больных тромбоцитопения I ст. наблюдалась на 2-й нед лечения, у 11 — на 3-й нед. Перед операцией тромбоцитопения I ст. сохранялась в 11 случаях. Лейкопения (ЛП) I ст. перед началом НХЛТ наблю-

далась в одном случае. На 2-й нед ЛП I ст. выявлена у 3 больных, II ст. — у 2 пациентов. На 3-й нед лечения ЛП I ст. наблюдалась в 9 случаях, II ст. — в 2 случаях. К 4-й нед ЛП I и II ст. сохранялась только у 2 пациентов. Лейкопения I–II ст. перед хирургическим лечением имела место в 6 случаях, III и IV ст. токсичности не наблюдались. Показатели нейтрофилов перед началом НХЛТ у всех больных были в пределах нормальных значений. В течение курса лечения нейтропения I и II ст. наблюдалась в 4 случаях. Перед хирургическим лечением

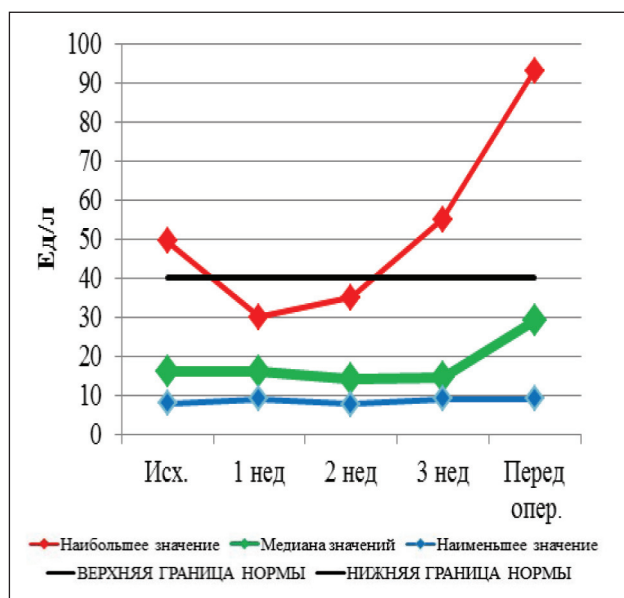


Рис. 9. Динамика показателей АЛТ при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии и после ее завершения

нейтропения I–II ст. наблюдалась у 16 больных. Таким образом, изменения периферической крови наиболее часто выражались в снижении уровня тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов (37–48 %). Существенно реже наблюдалась анемия (11 %).

Перед началом НХЛТ уровень амилазы был в пределах нормальных значений у всех больных. В процессе лечения повышение уровня амилазы крови имело место у 3 больных, во всех случаях – I степени. К моменту выполнения операции повышение уровня амилазы крови не наблюдалось ни у одного пациента. Полученные данные свидетельствуют о высокой радио- и химиорезистентности поджелудочной железы. До начала лечения повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) наблюдался у 2 больных, он сохранялся в течение всего курса лечения. Повышение уровня общего билирубина наблюдалось у 4 больных и сохранялось в течение всего курса лечения у 2 больных, у других 2 больных к моменту операции данный показатель нормализовался. Повышенный уровень АСТ I ст. наблюдался у одного пациента, что сохранилось вплоть до операции. Повышенный уровень АЛТ I ст. перед НХЛТ наблюдался у 1 пациента, а после начала лечения этот показатель у больного пришел в норму. В процессе лечения к концу 1-й нед уровень щелочной фосфатазы был в пределах нормы у всех больных; повышение уровня общего билирубина I ст. выявлено у 1 пациента. Повышение уровня АСТ I степени зарегистрировано у 1 пациента, а повышение АЛТ не наблюдалось. К концу 2-й нед НХЛТ не отмечалось новых случаев повышения печеночных показателей. В конце

3-й нед курса предоперационного лечения новых случаев повышения ЩФ не было, повышенный уровень общего билирубина I ст. имел место у одного пациента. Повышение уровня АСТ I ст. зарегистрировано у 2 больных, АЛТ I ст. – у 1 больного. Непосредственно перед операцией повышение уровня щелочной фосфатазы I ст. было выявлено у 13 пациентов; общего билирубина I ст. – у 6, II ст. – у 1 пациента. Перед операцией повышение уровня АСТ I ст. выявлено у 13 пациентов, АЛТ I ст. – у 10 пациентов.

В целом лучевая терапия была завершена в запланированном объеме у 44 (98 %) больных и только в одном случае была прервана на дозе 37,5 Гр. Химиотерапия была завершена в запланированном объеме у 41 (91 %) больного. Введение оксалиплатина было проведено у всех 100 % больных; прием капецитабина в 4 случаях был прерван в течение последней недели курса в связи с развитием токсических явлений.

Полученные нами результаты хорошо коррелируют с данными ряда зарубежных авторов, показавших в клинических исследованиях в рамках I–II фаз, что неoadъювантная химиолучевая терапия удовлетворительно переносится больными и может быть успешно завершена в 90 % и более случаев [9, 14–16].

Радикальное хирургическое лечение было выполнено у всех 45 больных в объеме гастрэктомии либо субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2; в 27 % случаев были произведены расширенно-комбинированные вмешательства. Минимальный срок между окончанием химиолучевой терапии и операцией составил 27 дней, максимальный – 74 дня, медиана – 44 дня.

Заключение

Неoadъювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр + САРОХ) при местнораспространенном раке желудка удовлетворительно переносится больными, может быть завершена в запланированном объеме и в запланированные сроки у абсолютного большинства больных. Среди токсических явлений в процессе и после завершения ХЛТ преобладают тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения I–II ст. Хирургическое лечение после завершения НХЛТ может быть выполнено в запланированном объеме у 100 % больных, включая расширенно-комбинированные вмешательства.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М., 2017. 30.
3. 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): 1991–97. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9
4. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6; 345 (10): 725–30.
5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
6. Ronellenfitch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., Kienle P., Kieser M., Slanger 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.
7. Blank S., Stange A., Sisic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
8. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2017 Nov; 47 (11): 1295–302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
9. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dikken H., van der Slangen M.J., Rozema T., Biemann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep; 16 (9): 1090–98. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00040-6.
10. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Титова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Патент № 2478407 РФ. № 2011136818/14. Заявл. 05.09.2011. Бюл. № 10 от 10.04.2013.
11. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., Lehmann N., Meyer H.J., Riera-Knorrenschild J., Langer P., Engenhardt-Cabillic R., Bitzer M., Königsrainer A., Budach W., Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27 (6): 851–6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
12. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb; 82 (2): 132–6.
13. Samel S., Hofheinz R., Hundt A., Sturm J., Knoll M.R., Wenz F., Queisser W., Post S. Neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Onkologie*. 2001 Jun; 24 (3): 278–82.
14. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83 (2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014 Aug; 112 (2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
16. Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Вальков М.Ю., Гулидов И.А., Петелин Г.И., Титова Л.Н., Рагулин Ю.А., Красильников А.В., Эфендиев В.А. Лучевая терапия неоперабельного рака желудка по схеме ускоренного гиперфракционирования. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 4: 11–14.
17. 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.

Поступила 15.02.18

Принята в печать 31.03.18

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.

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.

Аникина Екатерина Николаевна, клинический ординатор, 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: kateria.anikina@yandex.ru. Researcher ID: E-2250-2018. ORCID: 0000-0003-1953-6991.

Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, 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: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1882-5429. Researcher ID: E-2303-2018. ORCID: 0000-0002-1139-8419.

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.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов
о котором необходимо сообщить**

ANALYSIS OF HEMATOLOGIC, HEPATIC AND PANCREATIC TOXICITY DURING NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad, D.D. Kudryavtsev, E.N. Anikina, M.V. Poluaktova, L.N. Titova

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, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Purpose. We analyzed the frequency and severity of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during and after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with gastric cancer. **Material and methods.** Phase II clinical trial was conducted to evaluate the efficacy of the combined modality treatment including neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy for patients with locally advanced gastric cancer. The main inclusion criteria were: histologically verified gastric cancer, cT3-4N0, cT2-4N1-3; M0. Before starting neoadjuvant therapy, all patients underwent thoracic and abdominal CT and laparoscopy to exclude peritoneal carcinomatosis. A total dose of radiation therapy was 45 Gy (1 + 1.5 Gy/fraction/day with a 4–5 hour interval) concurrently with the modified CAPOX chemotherapy regimen. Gastrectomy or subtotal resection of the stomach was planned 4–6 weeks after the completion of chemoradiotherapy. The toxicity assessment of neoadjuvant chemoradiotherapy was performed using the NCI CTC scale, version 3.0. The assessment of hematological, hepatic and pancreatic toxicities was done. **Results.** Among the toxicity during and after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy, thrombocytopenia, neutropenia and leukopenia (grade 1–2) were the most common, requiring no additional symptomatic therapy. Radiation therapy was completed in 45 (98 %) patients. Chemotherapy was completed in 42 (91 %) patients. The median time between the completion of chemoradiotherapy and surgery was 44 days. Surgery following chemoradiotherapy was performed in 100 % of patients, including R0 resection in 93 % of patients. **Conclusion.** Preoperative chemoradiotherapy was well tolerated by patients, could be completed in most cases and did not prevent subsequent surgical treatment.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, toxicity, combination treatment.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 30. [in Russian]
3. 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): 1991–97. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9
4. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., Hundahl S.A., Estes N.C., Stemmermann G.N., Haller D.G., Ajani J.A., Gunderson L.L., Jessup J.M., Martenson J.A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6; 345 (10): 725–30.
5. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
6. Ronellenfisch 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.
7. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398 (2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
8. Aoyama T., Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Surg Today*. 2017 Nov; 47 (11): 1295–302. doi: 10.1007/s00595-017-1493-y.
9. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hossers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sagen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep; 16 (9): 1090–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
10. Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Titova L.N., Evdikimov L.V. Method of combined treatment of locally advanced stomach cancer. Patent № 2478407 Russia. № 2011136818/14; 10.04.2013. [in Russian]
11. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., Lehmann N., Meyer H.J., Riera-Knorrenschild J., Langer P., Engenhart-Cabillie R., Bützer M., Königsrainer A., Budach W., Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20; 27 (6): 851–6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
12. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb; 82 (2): 132–6.
13. Samel S., Hofheinz R., Hundt A., Sturm J., Knoll M.R., Wenz F., Queisser W., Post S. Neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Onkologie*. 2001 Jun; 24 (3): 278–82.
14. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83 (2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemering E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hossers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and

efficacy study. *Radiother Oncol.* 2014 Aug; 112 (2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

16. Zolotkov A.G., Mardynskij Ju.S., Val'kov M.Ju., Gulidov I.A., Petelin G.I., Titova L.N., Ragulin Ju.A., Krasil'nikov A.V., Jefendiev V.A. Accelerated radiotherapy for inoperable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2011; 4: 11–14. [in Russian]

17. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanco Yu.S. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk.* 2017; 26 (2): 26–40. [in Russian]

Received 15.02.18

Accepted 31.03.18

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@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID: E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Dmitriy D. Kudryavtsev, MD 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: k.dm.dm@mail.ru. Researcher ID: C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Ekaterina N. Anikina, MD, Clinical Resident, 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: kateria.anikina@yandex.ru. Researcher ID: E-2250-2018. ORCID: 0000-0003-1953-699124.

Marina V. Poluaktova, PhD, Head of Laboratory Diagnostics, 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: poluaktova@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID: E-2303-2018. ORCID: 0000-0002-1139-8419.

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, Radiologist, 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: md.titova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6038-2851.

The study was conducted within the framework of a project funded by the Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia for 2015-2016 and for the first half of 2017, the intermediate results of which were reflected in the publication [17]. The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Самарцева Е.Е., Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А., Рева С.А. Оперативный межмышечный мини-доступ к почке при локализованном почечно-клеточном раке. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 28–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-28-33.

For citation: Samartseva E.E., Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A., Reva S.A. Surgical mini-flank approach to the kidney with localized renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 28–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-28-33.

ОПЕРАТИВНЫЙ МЕЖМЫШЕЧНЫЙ МИНИ-ДОСТУП К ПОЧКЕ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

Е.Е. Самарцева, А.К. Носов, С.Б. Петров, П.А. Лушина, С.А. Рева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: samarceva83@bk.ru

Аннотация

Целью исследования явилась попытка улучшить результаты органосохраняющего лечения у пациентов с локализованным почечно-клеточным раком за счет применения абдоминального межмышечного мини-доступа. **Материал и методы.** Проанализированы данные 119 пациентов, которым выполнялась резекция почки по поводу почечно-клеточного рака в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2004–13 гг. из различных хирургических доступов: через классическую люмботомию, лапароскопически и через оригинальный абдоминальный межмышечный мини-доступ. Проанализированы следующие параметры: длительность операции, время ишемии почечной артерии, объем кровопотери, количество пациентов, которым потребовалась гемотрансфузия. Кроме того, изучены онкологические и функциональные результаты резекций почек, косметический эффект и частота формирования хронической послеоперационной боли. **Результаты.** Продемонстрировано, что предлагаемый межмышечный мини-доступ, как и лапароскопические вмешательства, обеспечивает хороший косметический эффект, сохраняет функцию передней брюшной стенки и достоверно снижает частоту развития хронической послеоперационной боли по сравнению с классической люмботомией.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, оперативный доступ.

Рак почки (РП) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Согласно данным мировой литературы, из всех случаев выявленных новообразований паренхимы почки почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 91–95 %, остальные 5–9 % представлены доброкачественными опухолями (ангиомиолипома, аденома, лейомиома и др.) [1]. В структуре общей онкологической заболеваемости населения на территории Российской Федерации рак почки составляет 2–3 %, что соответствует 10-му месту среди всех злокачественных новообразований. Однако среди онкоурологических заболеваний за 10-летний период рак почки стабильно занимает второе место в РФ, уступая лишь раку предстательной железы [2]. В настоящее время ежегодный прирост ПКР составляет 1,5–5,9 % [3]. Статистический анализ причин смертности от онкологических заболеваний в РФ свидетельствует о том, что рак почки у мужчин является причиной смерти в 2,7 %, у женщин – в 2,1 % случаев [4].

Единственным радикальным методом лечения РП является хирургическое вмешательство. В литературе указывается, что выживаемость после органосохраняющих операций, выполненных при локализованном почечно-клеточном раке, сопоставима с результатами радикальной нефрэктомии

[5]. Оправдывает органосохраняющий подход и тот факт, что, по крайней мере, у 2 % больных рак почки возникает билатерально, причем у половины из них является метакхронным [6]. Несмотря на всеобщий интерес к проблеме органосохраняющей хирургии опухолей почек, не существует однозначного мнения о выборе оперативного доступа к пораженной почке. Принципиально сравниваются открытый, лапароскопический и роботассистированный доступы. Концепция в отношении лапароскопической резекции почки пока не является общепринятой. Это связано в основном с техническими сложностями осуществления надежного гемостаза во время операции и неуверенностью в радикализме вмешательства [7]. Кроме того, нельзя забывать о существующих противопоказаниях к выполнению лапароскопических операций, таких как наличие у больного венстрикулоперитонеального шунта, III триместр беременности, скомпрометированный кардиопульмональный статус и др. [8]. Вместе с тем оснащение отечественных лечебных учреждений современным дорогостоящим эндовидеохирургическим оборудованием все еще остается непосильным для бюджета многих городов.

Вышеуказанные аспекты побуждают к поиску путей, которые бы позволили нивелировать недостатки эндоскопического доступа, но при этом обеспечивали бы такое преимущество, как малая инвазивность.

Цель исследования – улучшить результаты органосохраняющего лечения пациентов с локализованным почечно-клеточным раком за счет разработки и применения абдоминального межмышечного мини-доступа.

Материал и методы

В исследование были включены 119 больных, которым выполнялась резекция почки по поводу почечно-клеточного рака в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2004–13 гг. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от вида хирургического лечения: 41 (34,4 %) больному выполнялась открытая резекция почки через классическую люмботомию, в 36 (30,2 %) случаях резекция почки осуществлялась через разработанный абдоминальный межмышечный мини-доступ, в 42 (35,2 %) случаях использовался трансперитонеальный лапароскопический доступ.

Медиана возраста пациентов составила 56 (22–82) лет. Медиана индекса массы тела (ИМТ) всех 119 пациентов – $24,0 \pm 7$. Медиана размера опухоли в наибольшем измерении – $3,4 \pm 1,3$ см, в 78 (65,5 %) случаях диаметр новообразования не превышал 4 см, т.е. определялась стадия T1a по классификации TNM. В 38 (31,9 %) случаях диаметр опухоли составлял от 4 до 7 см (стадия T1b), в 3 (2,52 %) – 7 см и более (стадия T2a). Регионарные и отдаленные метастазы не были выявлены ни у одного пациента.

У 119 (100 %) больных резекция почки выполнялась в условиях нормотермической ишемии почечной паренхимы. Холодовая ишемия не использовались. В 3 (2,5 %) случаях была выполнена селективная ишемия путем пережатия сегментарной артерии, питающей опухоль.

Для всей выборки пациентов проанализированы непосредственные, функциональные и отдаленные результаты хирургического лечения. Также оценивались функция передней брюшной стенки и косметический результат в послеоперационном периоде. Проведен сравнительный анализ интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, а также через 1 и 3 мес после резекции почки. Максимальный период наблюдения за больными составил 156 мес.

Методика резекции почки через абдоминальный межмышечный мини-доступ

Резекция почки открытым и лапароскопическим доступами выполнялась согласно общепринятым методикам. У 36 больных операция выполнялась через абдоминальный межмышечный мини-доступ. Данный способ доступа к почке обеспе-

чивает наиболее быстрый подход к сосудам почки для выполнения резекции органа при лечении РП cT1N0M0 стадии любой локализации и сокращение сроков выполнения открытой резекции почки без образования миофасциальных дефектов и грубых протяженных послеоперационных рубцов. Хирургический мини-доступ осуществляется под наркозом, в положении больного на здоровом боку, с валиком под поясницей путем кожного разреза, продолжающего X межреберье, длиной не более 10 см, с последующим разведением наружной косой, внутренней косой и поперечной мышц по ходу мышечных волокон без пересечения сосудов и нервов и выходом на почечную ножку, считая центром линии разведения конец XI ребра в прямой проекции над почечными сосудами. Предложенный кожный разрез позволяет достигнуть объекта операции с выходом на почечную ножку по наиболее короткому пути, при наименьшем расстоянии от кожи. На данный способ хирургического доступа к почке нами получен патент №RU2559264C1 от 10.08.2015.

Результаты и обсуждение

Статистический анализ непосредственных результатов резекции почки не выявил значимых различий между сравниваемыми группами по следующим параметрам: длительность операции, среднее время ишемии почечной артерии, количество больных, у которых время ишемии превысило 20 мин, объем кровопотери и число пациентов, которым потребовалась гемотрансфузия ($p > 0,05$) (табл. 1).

Интраоперационные осложнения развились у 10 (8,4 %) из 119 больных, в 9 (7,5 %) случаях развилось кровотечение из зоны резекции, у 1 (0,8 %) пациента имело место широкое вскрытие чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), требующее стентирования. Значимых различий между группами не зафиксировано ($p > 0,05$). Послеоперационные осложнения возникли в 19 (15,9 %) случаях. Частота и вид послеоперационных осложнений не зависели от вида хирургического доступа ($p > 0,05$) (табл. 2). Случаев летальных исходов после операции не наблюдалось ни в одной из сравниваемых групп.

При оценке функциональных результатов резекции почки всем пациентам было произведено исследование уровня креатинина крови и определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI на дооперационном этапе, а также через 7 дней и 3 мес после вмешательства.

В раннем послеоперационном периоде (на 7-е сут после операции) острое повреждение почек (ОПП) зарегистрировано в 70 (58,8 %) наблюдениях. Частота острого повреждения почек у пациентов, оперированных классическим люмботомическим доступом, а также через абдоминальный межмышечный мини-доступ и лапаро-

Таблица 1

Продолжительность операции, время ишемии почечной артерии и объем кровопотери в зависимости от вида оперативного доступа

Параметр	Все больные (n=119)	Люмботомический доступ (n=41)	Мини-доступ (n=36)	Лапароскопический доступ (n=42)	p
Длительность операции, мин	137,3 ± 34,6	130,4 ± 37,1	140,9 ± 26,4	140,8 ± 37,1	0,26
Время ишемии, мин	19,9 ± 0,71	19,8 ± 1,1	21,7 ± 1,1	18,4 ± 1,3	0,16
Ишемия ≥ 20 мин, n	42 (35,3 %)	10 (24,4 %)	17 (47,2 %)	15 (35,7 %)	0,11
Кровопотеря, мл	267,6 ± 22,5	294,3 ± 50,1	247,9 ± 18,4	258,3 ± 38,2	0,48
Гемотрансфузия, n	14 (11,7 %)	7 (17,0 %)	2 (5,5 %)	5 (11,9 %)	0,25

Таблица 2

Частота и структура осложнений резекции почки в зависимости от вида оперативного доступа

Вид осложнений	Все больные (n=119)	Люмботомический доступ (n=41)	Мини-доступ (n=36)	Лапароскопический доступ (n=42)	p
Интраоперационные осложнения	10 (8,4 %)	6 (14,6 %)	2 (5,5 %)	2 (4,7 %)	0,18
Кровотечение из зоны резекции	9 (7,5 %)	5 (12,1 %)	2 (5,5 %)	2 (4,7 %)	0,23
Вскрытие ЧЛС, требующее стентирования	1 (0,8 %)	1 (2,4 %)	-	-	0,45
Послеоперационные осложнения	19 (15,9 %)	7 (17,0 %)	6 (16,6 %)	6 (14,2 %)	0,35
Хирургические осложнения	16 (13,4 %)	6 (14,6 %)	6 (16,6 %)	4 (11,1 %)	0,25
Кровотечение из зоны резекции / паранефрия	4 (3,3 %)	3 (7,3 %)	-	1 (2,3 %)	0,47
Мочевой затек	7 (5,8 %)	2 (4,8 %)	3 (8,3 %)	2 (4,7 %)	0,74
Паранефральная гематома	1 (0,8 %)	-	1 (2,7 %)	-	-
Пневмоторакс	1 (0,8 %)	-	-	1 (2,3 %)	0,83
Панкреатит	2 (1,6 %)	1 (2,4 %)	1 (2,7 %)	-	0,15
Обострение ЯБЖ	1 (0,8 %)	-	1 (2,7 %)	-	0,23
Повторные операции / эндоскопические манипуляции	12 (10,0 %)	5 (12,1 %)	3 (8,3 %)	4 (11,1 %)	0,78
Нехирургические осложнения	3 (2,5 %)	1 (2,4 %)	-	2 (4,7 %)	0,85
ТЭЛА	3 (2,5 %)	1 (2,4 %)	-	2 (4,7 %)	0,36

Примечание: ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

скопически, оказалась одинаковой – 22 (53,6 %), 22 (61,1 %) и 26 (61,9 %) случаев соответственно (p=0,53). Данные изменения можно трактовать как острую реакцию почечной паренхимы на интраоперационную ишемию.

При оценке отдаленных функциональных результатов через 3 мес после операции установлено, что у пациентов всех трех групп наблюдается снижение уровня креатинина и повышение значений СКФ практически до исходных значений, что свидетельствует о восстановлении почечной функции. При этом в группе больных, оперированных через межмышечный мини-доступ, хронические болезни почек ≥ 3 стадии определялись в 6 (16,6 %) наблюдениях, что сопоставимо с результатами резекции почки лапароскопическим и классическим люмботомическим доступом (p>0,05) (рис. 1).

При сравнительном анализе частоты развития миофасциального дефекта было установлено, что

формирование послеоперационной грыжи после резекции почки значительно чаще наблюдалось после операций, выполненных посредством классической люмботомии, – в 19 (46,3 %) случаях, чем при использовании межмышечного мини-доступа – 2 (5,5 %) (p<0,05). В группе пациентов, оперированных лапароскопически, данное осложнение не определялось ни у одного больного (p<0,05). Таким образом, резекция почки через межмышечный мини-доступ наряду с лапароскопической резекцией демонстрируют хороший косметический эффект и сохраняют функцию передней брюшной стенки (уменьшение частоты формирования послеоперационных грыж на 94,7 %) по сравнению с классической люмботомией.

Кроме того, в проведенном исследовании выполнена оценка интенсивности болевого синдрома на 1, 3, 7-е сут, а также через 1 и 3 мес после операции. В раннем послеоперационном периоде выра-

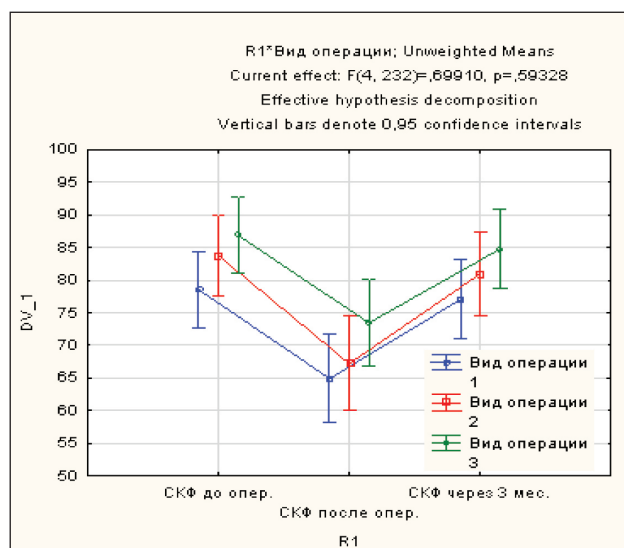


Рис. 1. Динамика СКФ до операции, через 7 дней и 3 мес после операции в сравниваемых группах. Значимой разницы между показателями СКФ до операции и через 3 мес после нее не определяется ($p=0,59$)

женность боли у пациентов после резекции почки посредством классической люмботомии оказалась значимо выше, чем у больных двух других групп ($p_{1,2}=0,04$, $p_{1,3}=0,04$), что, вероятно, объясняется большим интраоперационным повреждением мягких тканей. Более того, через 1 и 3 мес после операции в группах пациентов с межмышечным мини-доступом и лапароскопической резекцией почки практически не было зарегистрировано случаев болевого синдрома, который требовал назначения анальгетиков. Напротив, у пациентов, оперированных посредством классической люмботомии, определилась подгруппа больных (через 1 мес – 21 (51,2 %), через 3 мес – 19 (46,3 %) человек), которые предъявляли жалобы на боли легкой/умеренной интенсивности. При анализе результатов опросника S-LANSS оказалось, что у этих пациентов за наблюдаемый период после оперативного вмешательства боль трансформировалась из ноцицептивной в нейропатическую (более 12 баллов после 1-го мес от резекции почки и далее).

При оценке онкологических результатов лечения выявлено, что в 19 (15,9 %) случаях при гистологическом исследовании операционного материала диагностированы доброкачественные новообразования почки. При динамическом наблюдении эти 19 пациентов живы без признаков болезни.

Отдаленные результаты у пациентов с почечно-клеточным раком прослежены до декабря 2017 г. Медиана наблюдения за 100 больными РП составила 86 (50; 110) мес. Медиана возникновения рецидива у пациентов всех групп – 33 мес. При

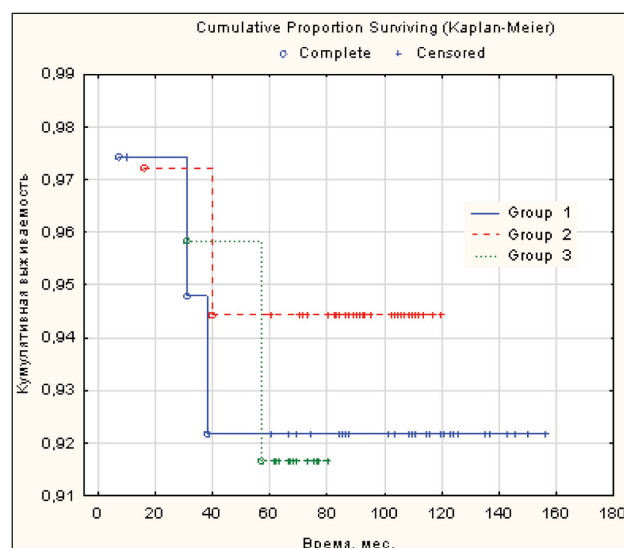


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Группа 1 – пациенты, оперированные люмботомическим доступом, группа 2 – больные, которым выполнялась резекция почки через межмышечный мини-доступ, группа 3 – пациенты, оперированные лапароскопически

резекциях почки, выполненных через классическую люмботомию, 5-летняя общая, скорректированная и безрецидивная выживаемость составила 88,8, 92,1 и 92,1 %; при резекциях почки через межмышечный мини-доступ – 97,1, 97,1 и 94,5 %, при лапароскопических резекциях почки – 100, 100 и 91,7 % соответственно (рис. 2). Значимых различий в отдаленных результатах лечения в зависимости от вида хирургического вмешательства не получено ($p=0,3$).

Заключение

Предлагаемый межмышечный мини-доступ, как и лапароскопический, обеспечивает хороший косметический эффект, сохраняет функцию передней брюшной стенки (уменьшение частоты формирования послеоперационных грыж на 94,7 %) и значительно снижает частоту развития синдрома хронической послеоперационной боли ($p<0,05$) по сравнению с классической люмботомией. При этом абдоминальный межмышечный мини-доступ не приводит к возрастанию риска интра- и послеоперационных осложнений и не ухудшает онкологические и функциональные результаты органосохраняющих вмешательств, выполняемых по поводу опухолей почечной паренхимы, при средних сроках наблюдения. Таким образом, при невозможности выполнения лапароскопического доступа при резекции почки альтернативой может быть абдоминальный межмышечный мини-доступ, который позволяет значительно снизить объем операционной травмы по сравнению с классической открытой операцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при опухоли. Урология. 1999; 6: 3–7.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). М., 2005. 281.
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; 54 (1): 8–29.
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. РМЖ. Онкология. 2007; 15 (295): 1094–99.
5. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E., Renard-Penna R., Vaessen C., Conort P., Bitker M.O., Chartier-Kastler E., Richard F., Roupert M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol. 2009 Jan; 181 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.025.

6. Black P., Filipas D., Fichtner J., Hohenfellner R., Thüroff J.W. Nephron sparing surgery for central renal tumors: experience with 33 cases. J Urol. 2000 Mar; 163 (3): 737–743.
7. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., Blute M.L., Babineau D., Colombo J.R. Jr., Frank I., Permpongkosol S., Weight C.J., Kaouk J.H., Kattan M.W., Novick A.C. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol. 2007 Jul; 178 (1): 41–46.
8. Winfield H.N., Donovan J.F., Godet A.S., Clayman R.V. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. J Endourol. 1993 Dec; 7 (6): 521–526.

Поступила 16.03.18
Принята в печать 15.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самарцева Екатерина Евгеньевна, врач-онколог хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: samartseva83@bk.ru

Носов Александр Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением онкоурологии и общей онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: Nakuro@yandex.ru

Петров Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2230-2519. AuthorID: 938083.

Лушина Полина Анатольевна, врач-онколог хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: pelagea86@gmail.com

Рева Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: sgrev79@mail.ru. SPIN-код: 8021-1510. AuthorID: 801853.

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

SURGICAL MINI-FLANK APPROACH TO THE KIDNEY WITH LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA

E.E. Samartseva, A.K. Nosov, S.B. Petrov, P.A. Lushina, S.A. Reva

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Str., Pesochnyi village, 197758-Saint-Petersburg, Russia.
E-mail: Samartseva83@bk.ru

Abstract

The aim of the study was an attempt to improve the results of organ-preserving treatment of patients with localized renal cell carcinoma by developing and using abdominal intermuscular mini-flank approach to the kidney. **Material and methods.** We analyzed the data of 119 patients who underwent partial nephrectomy for renal cell carcinoma at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2004 to 2013 years from three types of surgical approach: through an open classical lumbotomy, laparoscopically and through the original abdominal intermuscular mini-flank approach. The following parameters were studied: the duration of the operation, the time of renal artery ischemia, the volume of blood loss, the number of patients requiring hemotransfusion, as well as the oncological and functional results of partial nephrectomy, the cosmetic effect and the frequency of the formation of chronic postoperative pain. **Results.** It is demonstrated that the proposed original intermuscular mini-flank approach as well as laparoscopic approach provides a good cosmetic effect, preserves the function of the anterior abdominal wall and reliably reduces the incidence of chronic postoperative pain compared to open classical lumbotomy.

Key words: kidney cancer, partial nephrectomy, surgery approach.

REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Krapivin A.A. Partial nephrectomy for renal tumors. *Urology*. 1999; 6: 3–7. [in Russian]
2. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant diseases in Russia in 2003 (morbidity and mortality). Moscow, 2005. 281. [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; 54 (1): 8–29.
4. Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. *Russian Medical Journal*. 2007; 15 (295): 1094–99. [in Russian]
5. Peycelon M., Hupertan V., Comperat E., Renard-Penna R., Vaessen C., Conort P., Bitker M.O., Chartier-Kastler E., Richard F., Rouprêt M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol*. 2009 Jan; 181 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.025.
6. Black P., Filipas D., Fichtner J., Hohenfellner R., Thüroff J.W. Nephron sparing surgery for central renal tumors: experience with 33 cases. *J Urol*. 2000 Mar; 163 (3): 737–743.
7. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., Blute M.L., Babineau D., Colombo J.R. Jr., Frank I., Permpongkosol S., Weight C.J., Kaouk J.H., Kattan M.W., Novick A.C. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007 Jul; 178 (1): 41–46.
8. Winfield H.N., Donovan J.F., Godet A.S., Clayman R.V. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for benign disease. *J Endourol*. 1993 Dec; 7 (6): 521–526.

Received 16.03.18

Accepted 15.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina E. Samartseva, MD, Physician, Department of Urological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: samarceva83@bk.ru

Alexandr K. Nosov, MD, PhD, Head of Urological Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: Nakuro@yandex.ru

Sergey B. Petrov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Urological Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 2230-2519. AuthorID: 938083.

Polina A. Lushina, MD, Physician, Department of Urological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: pelagea86@gmail.com

Sergey A. Reva, MD, PhD, Physician, Department of Urological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: sgrev79@mail.ru. SPIN-code: 8021-1510. AuthorID: 801853.

This study required no funding. The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: *Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Дроздов П.А.* Комбинированное лечение больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-34-40.

For citation: *Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Drozdov P.A.* Combined modality treatment for patients with inoperable colorectal liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-34-40.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

А.В. Шабунин^{1,2}, М.М. Тавобилов^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,2}, П.А. Дроздов²

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

E-mail: info@botkinmoscow.ru¹

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», г. Москва, Россия²

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5. E-mail: dc.drozdov@gmail.com²

Аннотация

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени путем комбинации химиоэмболизации печеночной артерии и радиочастотной абляции. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 60 больных с метастазами нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень. Критерии включения: отсутствие экстрапеченочных метастазов; размер метастазов от 3 до 5 см; невозможность проведения резекционного вмешательства. Больные были разделены на основную группу (30 пациентов), куда вошли те, кому проведена комбинация регионарной химиотерапии и радиочастотной абляции, и контрольную группу (30 пациентов), в нее вошли больные, которым проведена радиочастотная абляция. **Результаты.** Постэмболизационный и постабляционный синдром был у всех больных основной и контрольной групп. Осложнения были у 4 из 60 больных (2 больных в основной группе и 2 больных в контрольной группе ($p=1$)) – правосторонний гидроторакс (II класс по Clavien-Dindo). Безрецидивная выживаемость в основной группе за первый год составила 96,6 %, за второй – 76,6 %, за третий – 53,3 %. В контрольной группе – 90,0, 53,6 и 30,0 % соответственно ($p=0,049$). Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных основной группы составила 100, 90 и 63,3 %. В контрольной группе – 100, 70 и 50,0 % соответственно ($p=0,202$). **Заключение.** Применение на практике комбинированного метода позволило улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени за счет увеличения общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: метастазы печени, колоректальный рак, химиоэмболизация печеночной артерии, радиочастотная абляция, комбинированное лечение.

Колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний, уступая лишь раку легких, желудка, предстательной железы у мужчин, гормонозависимых органов у женщин [1]. По частоте смертности колоректальный рак занимает второе место [2]. Согласно National Cancer Institute at the institutes of Health (www.cancer.gov), в 2014 г. в США зафиксировано 136 830 новых случаев заболевания КРР, что составило 8,2 % от всех онкологических заболеваний. В том же году от КРР умерло 50 310 пациентов, что составило 8,6 % от всех онкологических заболеваний [3]. Резекция печени в пределах здоровых тканей (>1 мм) явля-

ется оптимальным способом лечения больных с метастазами КРР в печень: она обеспечивает общую 5-летнюю выживаемость на уровне 40–50 % [4, 5]. Прогрессирование заболевания в печени является основной причиной смерти у этих пациентов [6–8]. Резектабельность метастазов печени, по данным различных авторов, не превышает 20 % [9–11]. В отношении половины больных метастазами колоректального рака отсутствует техническая возможность проведения резекции, а примерно у 37 % больных имеется тяжелая сопутствующая патология, которая не позволяет им провести радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции печени [12]. В лечении таких больных

применяются методы локальной деструкции, наиболее распространенным из них является радиочастотная абляция.

Радиочастотная абляция (РЧА) – самая изученная и наиболее часто применяемая методика локальной деструкции для лечения опухолей печени у неоперабельных больных [13]. Несомненным преимуществом РЧА по сравнению с резекционными методами лечения является их относительная безопасность, что позволяет применять ее у пациентов с соматической патологией [14]. Существенным недостатком метода является высокий риск местных рецидивов, который достигает 25–50 % при размере образований более 3 см и до 16 % при размере образований до 3 см. Основной причиной развития местных рецидивов считается неполный коагуляционный некроз после абляции. Частота полных некрозов при размере образования более 5 см составляет менее 50 % [15].

В случае с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой проблему высокой частоты местных рецидивов после абляции решают применением комбинации методов локальной деструкции и регионарной химиотерапии (ХЭПА) [16], когда на первом этапе применяют ХЭПА, а на втором этапе через различные временные промежутки – радиочастотную абляцию. В 2017 г. опубликован метаанализ, который показал достоверно лучший опухолевый ответ ($p < 0,00001$), лучшую общую ($p < 0,00001$) и безрецидивную ($p < 0,00001$) выживаемость при использовании ХЭПА совместно с РЧА [17]. Недостатком данных исследований являются неодинаковые временные интервалы между этапами лечения (от нескольких дней до 3 нед).

Единственное на данный момент проспективное исследование, оценивающее эффективность комбинации ХЭПА с РЧА у больных нерезектабельным колоректальным раком печени, включает 25 пациентов с 36 опухолевыми очагами, средний размер которых составляет $2,2 \pm 0,9$ см. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 88 и 63,3 % соответственно. Местные рецидивы наблюдались в 7,9 % [18]. Недостатками данного исследования явились: малая выборка, отсутствие контрольной группы, применение ХЭПА и РЧА в один день, а также средний размер метастазов менее 3 см, который не требует комбинированного лечения.

Таким образом, в настоящее время не стандартизирован протокол комбинированного лечения больных нерезектабельными злокачественными образованиями печени размером от 3 до 5 см путем комбинации химиоэмболизации и радиочастотной абляции. Экспериментальные данные показывают, что комбинация данных методов лечения не позволяет во всех наблюдениях получить полный коагуляционный некроз опухоли [19–21], что диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальной комбинации данных методов в лечении больных

злокачественными образованиями печени. Кроме того, известно, что метастаз колоректального рака в меньшей степени кровоснабжается артериальной кровью, по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой, поэтому эффективность ХЭПА у таких больных снижена, а также колоректальный метастаз имеет большую плотность, чем ГЦР, что снижает эффективность РЧА. Соответственно, можно предположить, что комбинация этих двух методов менее эффективна, чем при лечении ГЦР, что приводит к неполному некрозу опухоли и развитию местного рецидива.

Ранее нами предложен алгоритм комбинированного лечения больных с неоперабельными метастазами колоректального рака печени (патент на изобретение № 2554794), когда на первом этапе проводится химиоэмболизация ветви печеночной артерии, которая воздействует на периферическую часть опухолевого очага, что приводит к уменьшению его размеров, исчезновению сателлитных очагов посредством действия химиопрепарата и редукции кровотока. Через 7 дней после ХЭПА проводится радиочастотная абляция. Уменьшение размеров опухолевого очага, исчезновение сателлитных метастазов и уменьшение эффекта «рассеивания тепла» после ХЭПА позволяют получить необходимую температуру для формирования оптимального размера коагуляционного некроза опухоли во время абляции. Повторный курс ХЭПА, который проводится на 7-й день после абляции, воздействует на периферические отделы опухоли за счет эффекта гиперемии после абляции, что приводит к длительному контакту химиотерапевтического препарата с опухолевой тканью и полному ее некрозу. Данный алгоритм может быть перспективным в лечении больных с неоперабельными метастазами колоректального рака печени.

Материал и методы

В основу исследования включен анализ результатов лечения 60 больных с метастазами колоректального рака в печень, которые проходили лечение в отделении хирургии печени и поджелудочной железы в период с 2009 по 2015 г. В исследование включались больные: без наличия экстрапеченочных метастазов; размер метастазов печени находился в пределах от 3 до 5 см; больные не могли подвергнуться резекционному вмешательству в силу тяжелой сопутствующей патологии.

В контрольную группу ретроспективно набрано 30 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургии печени и поджелудочной железы с 2009 по 2013 г. Принятие решения об абляции метастазов проводилось на мультидисциплинарном онкоконсилиуме. Кроме того, все пациенты на предоперационном этапе были осмотрены врачом-анестезиологом с целью определения физического

статуса пациента по классификации American Society Anesthesiologists (ASA). Всем больным контрольной группы выполнена РЧА метастазов печени под УЗ-наведением. В последующем всем больным проводилась системная адъювантная химиотерапия. Дальнейшее динамическое наблюдение включало определение уровня онкомаркеров (СА 19–9, РЭА), а также проведение одного из методов визуализации (МСКТ, МРТ с внутривенным контрастированием) на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-й мес после лечения.

В основную группу последовательно набрано 30 пациентов, находившихся на лечении в период с 2013 по 2015 г. Решение о применении комбинированного метода лечения принималось на мультидисциплинарном онкоконсилиуме. Все пациенты на предоперационном этапе были осмотрены врачом-анестезиологом с целью определения физического статуса пациента по классификации ASA. После

проведения описанного выше комбинированного лечения всем больным проводилась системная адъювантная химиотерапия. Дальнейшее динамическое наблюдение включало определение уровня онкомаркеров (СА 19–9, РЭА), а также проведение одного из методов визуализации (МСКТ, МРТ с внутривенным контрастированием) на 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36-й мес после лечения.

Группы были сравнимы по следующим критериям: пол ($p=0,610$), возраст ($p=0,137$), локализация первичной опухоли ($p=0,549$), стадия первичной опухоли ($p=0,732$), N-статус первичной опухоли ($p=0,286$), наибольший размер метастаза ($p=0,318$), предоперационный уровень РЭА ($p=0,963$), локализация метастаза ($p=0,613$), время до метастазирования ($p=0,706$), предоперационная ASA ($p=0,744$), предшествующая химиотерапия ($p=0,647$) (таблица).

Таблица

Характеристика больных основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Пол			
Муж	14	12	0,610
Жен	16	18	
Возраст			
<70 лет	11	7	0,137
>70 лет	19	23	
Первичная опухоль			
Толстая кишка	24	22	0,549
Прямая кишка	6	8	
Стадия первичной опухоли			
I–II стадия	15	13	0,732
III–IV стадия	15	17	
Лимфогенная распространенность первичной опухоли			
N+	15	17	0,286
N-	15	13	
Размер метастаза:			
3–4 см	9	11	0,318
4–5 см	21	19	
Уровень РЭА			
<60 нг/мл	18	19	0,963
>60 нг/мл	12	11	
Локализация метастаза			
Центральная (S4,5,8)	14	16	0,613
Периферическая	16	14	
Время до метастазирования			
<12 мес	13	12	0,706
>12 мес	17	18	
ASA			
Grade 2	2	2	0,744
Grade 3	25	26	
Grade 4	3	2	
Химиотерапия после резекции толстой кишки			
Да	27	28	0,647
Нет	3	2	

Результаты

В послеоперационном периоде постэмболизационный и постаблационный синдромы наблюдались у всех больных основной и контрольной групп. Однако он купировался в течение ближайших 3–5 сут и ни в одном случае не помешал проведению следующего этапа лечения у больных основной группы. У 4 из 60 больных (2 больных в основной группе и 2 больных в контрольной группе) с близким прилеганием метастатического очага к правому куполу диафрагмы после РЧА наблюдался правосторонний гидроторакс. Во всех случаях гидроторакс разрешился на фоне консервативной терапии и не потребовал пункции плевральной полости. По классификации Clavien-Dindo данные осложнения мы отнесли ко II классу. Летальных исходов не было в обеих группах.

Для оценки отдаленных результатов лечения прогнозировали общую и безрецидивную выживаемость. Признаками развития рецидива в печени являлось увеличение в размерах ранее пролеченных метастазов с накоплением контрастного препарата во время одного из визуализационных исследований (МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ), а также рост онкомаркеров (СА 19–9, РЭА). В сомнительных случаях рецидив заболевания подтверждали гистологически, с помощью тонкоигольной биопсии.

За три года наблюдения местный рецидив отмечен у 14/30 больных основной группы. За первый год наблюдения местный рецидив диагностирован у 1/30 пациента, за второй – у 6/30, за третий год – у 7/30. Безрецидивная выживаемость в основной группе за первый год составила 96,6 %, за второй – 76,6 %, за третий – 53,3 %. В контрольной группе местный рецидив отмечен у 21/30 больного. За первый год наблюдения местный рецидив диагностирован у 3/30 пациентов, за второй – у 11/30, за третий год – у 7/30. Безрецидивная выживаемость в контрольной группе за первый год составила 90,0 %, за второй – 53,6 %, за третий – 30,0 % (рис. 1).

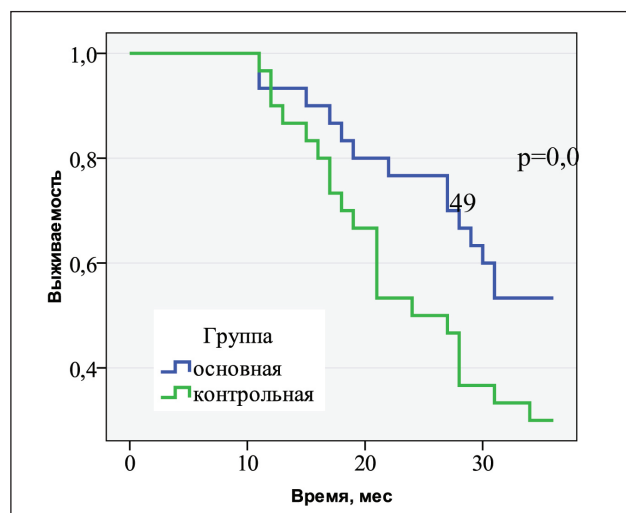


Рис. 1. Выживаемость без развития местного рецидива у больных метастатическим колоректальным раком печени

За трехлетний период наблюдения в основной группе зафиксировано 11 (из 30 больных) летальных исходов. За первый год наблюдения летальных исходов не было, за второй год – 3/30, за третий – 8/30. Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных основной группы составила 100, 90 и 63,3 % соответственно.

За трехлетний период наблюдения в контрольной группе зафиксировано 15/30 летальных исходов. За первый год наблюдения летальных исходов не было, за второй год – 9/30, за третий – 6/30. Общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость у больных контрольной группы составила 100, 70 и 50,0 % соответственно (рис. 2). Основной причиной летальности явилось прогрессирование основного заболевания.

Обсуждение

У каждого третьего заболевшего раком толстой кишки на момент постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, в первую очередь в печени (по данным зарубежных авторов, в 20–50 %). Кроме того, у порядка 55 % пациентов, получивших потенциально радикальное лечение рака толстой кишки, существует риск прогрессирования в виде метастазов. Печень в 25 % наблюдений является единственным органом, пораженным метастазами [22–24]. Длительное время в литературе, посвященной резекционным вмешательствам по поводу первичного и метастатического поражения печени, фигурировали показатели резектабельности на уровне 20 % [25, 26].

В настоящее время для пациентов с метастазами колоректального рака печени, которые в силу наличия сопутствующей патологии не могут перенести радикальное хирургическое вмешательство, радиочастотная абляция остается единственным

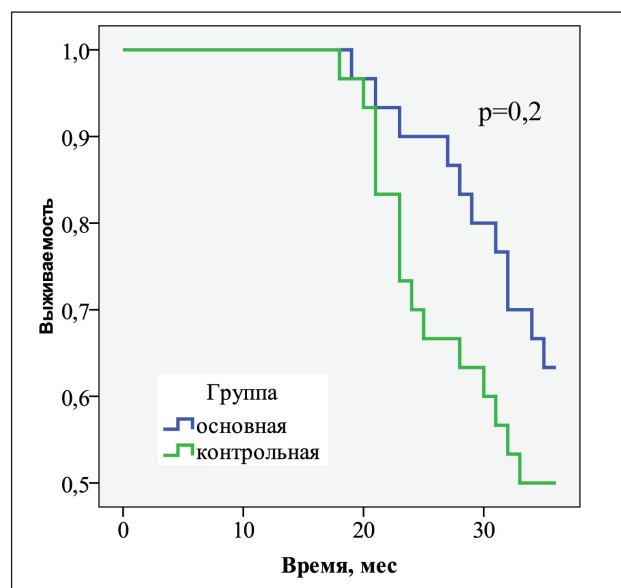


Рис. 2. Общая выживаемость у больных метастатическим колоректальным раком печени

эффективным методом лечения, после которой 5-летняя выживаемость составляет 17–51 % в зависимости от селекции пациентов [27–29]. Местный рецидив после абляции образований размером более 3 см – главный недостаток данного метода. Усовершенствование способов лечения пациентов со злокачественными образованиями печени размером более 3 см, которым невозможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство, проводят путем комбинации методов регионарной химиотерапии и абляции. Данная методика успешно применяется в лечении больных с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой, однако мало изучена для лечения больных с метастатическим колоректальным раком печени.

Предложенный нами алгоритм не усиливает интенсивность постэмболизационного и постабляционного синдромов, не влияет на частоту развития

послеоперационных осложнений и летальности. При изучении отдаленных результатов лечения выявлено, что трехлетняя частота развития местных рецидивов в основной группе (14/30) была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы (21/30) ($p < 0,05$). Оценивая результаты общей выживаемости, следует отметить, что имеется тенденция к увеличению общей трехлетней выживаемости у больных основной группы (63,3 %) по сравнению с контрольной группой (50 %) ($p = 0,202$).

Заключение

Применение на практике комбинированного метода лечения позволило улучшить результаты лечения больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака печени за счет увеличения общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Gillams A.R., Lees W.R. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009 May; 19 (5): 1206–13. doi: 10.1007/s00330-008-1258-5.
3. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zöphel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H.D., Kersting S. Colorectal liver metastases: An update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83–91.
4. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Curley S.A. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006 Feb; 10 (2): 240–8.
5. Ardito F., Vellone M., Cassano A., De Rose A.M., Pozzo C., Coppola A., Federico B., Giovannini I., Barone C., Nuzzo G., Giulante F. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb; 17 (2): 352–9. doi: 10.1007/s11605-012-2103-3.
6. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P., Mambrini A., Montagnani F., Alessandrini P., Catalano V., Coschiera P. Intra-arterial Infusion of Irinotecan-loaded Drug-eluting Beads (DEBIR) versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study. *Anticancer Res.* 2012; 32: 1387–95.
7. Holen K.D., Saltz L.B. New therapies, new directions: advances in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 290–7.
8. Kelly H., Goldberg R.M. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4553–60.
9. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., Hess K., Curley S.A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, Radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.
10. August D.A., Sugarbaker P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases: Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer.* 1985 Apr 1; 55 (7): 1490–4.
11. Sugihara K., Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: Overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep; 19 (5): 523–7. doi: 10.1007/s00534-012-0524-8.
12. McKay A., Dixon E., Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192–201. doi: 10.1002/bjs.5581.
13. Abdalla E.K., Bauer T.W., Chun Y.S., D'Angelica M., Kooby D.A., Jarnagin W.R. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford).* 2013 Feb; 15 (2): 119–30. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x.
14. Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002; 89 (10): 1206–22.
15. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg.* 2005; 242 (2): 158–71.
16. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M., Quaretti P., Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med.* 1999; 20 (02): 47–53.
17. Yang D.J., Luo K.L., Liu H., Cai B., Tao G.Q., Su X.F., Hou X.J., Ye F., Li X.Y., Tian Z.Q. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8 (2): 2960–70. doi: 10.18632/oncotarget.13813.
18. Yamakado K., Inaba Y., Sato Y., Yasumoto T., Hayashi S., Yamanaoka T., Nobata K., Takaki H., Nakatsuka A. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40 (4): 560–567. doi: 10.1007/s00270-016-1547-3.
19. Duan X., Zhou G., Zheng C., Liang H., Liang B., Song S., Feng G. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model. *Clin Radiol.* 2014; 69 (2): 186–193. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.020.
20. Duan X.H., Li T.F., Zhou G.F., Han X.W., Zheng C.S., Chen P.F., Feng G.H. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates CD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors. *Oncotargets Ther.* 2016; 9: 2835–44. doi: 10.2147/OTT.S95973.
21. Duan X., Zhou G., Han X., Ren J., Zheng C., Liang H., Feng G. Radiofrequency ablation combined with transcatheter therapy in rabbit VX2 liver tumors: effects and histopathological characteristics. *Acta Radiol.* 2015; 56 (1): 87–96. doi: 10.1177/0284185113520266.
22. Патютко Ю.И., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2008; (7): 20–3.
23. Adam R., Bismuth H. Repeat hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 1997; 225: 51–62.
24. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
25. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Чукуев Е.С., Пылев А.Л., Шишкина Н.А. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15 (2): 10–17.
26. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чукуев Е.С., Гахраманов А.Д., Иванов А.А. Хирургическое лечение первичного рака печени. *Практическая онкология.* 2008; 9 (4): 197–201.
27. Agcaoglu O., Aliyev S., Karabulut K., El-Gazzaz G., Aucejo F., Pelley R., Siperstein A.E., Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg.* 2013; 37 (6): 1333–9. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1.

28. Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Kim J.C. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc.* 2011; 81 (1): 25–34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.

29. Solbiati L., Ahmed M., Cova L., Ierace T., Brioschi M., Goldberg S.N. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous

radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology.* 2012; 265 (3): 958–968. doi: 10.1148/radiol.12111851.

Поступила 27.03.18

Принята в печать 23.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; главный врач ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru. SPIN-код: 8917-7732. ORCID: 0000-0002-4230-8033. ResearcherID: W-1068-2017.

Тавобилов Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru SPIN-код: 9554-5553. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

Греков Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России; заведующий отделением абдоминальной хирургии, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: info@botkinmoscow.ru. SPIN-код: 6734-9727. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

Дроздов Павел Алексеевич, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы, ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва, Россия). E-mail: dc.drozdov@gmail.com SPIN-код: 8184-8918. ORCID: 0000-0001-8016-1610.

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

COMBINED MODALITY TREATMENT FOR PATIENTS WITH INOPERABLE COLORECTAL LIVER METASTASES

A.V. Shabunin^{1,2}, M.M. Tavobilov^{1,2}, D.N. Grekov^{1,2}, P.A. Drozdov²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia¹

2/1, Barrikadnaya Street, 125993-Moscow, Russia.

E-mail: info@botkinmoscow.ru¹

S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia²

5, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: dc.drozdov@gmail.com²

Abstract

The purpose of the study was to improve treatment outcomes for patients with inoperable colorectal liver metastases using the combination of chemoembolization of the hepatic artery and radiofrequency ablation.

Material and methods. Treatment outcomes of 60 patients with methachronic unresectable liver metastases from colorectal cancer were analyzed. Eligibility criteria were as follows: absence of extrahepatic metastases, size of metastases from 3 to 5 cm, and inability to perform resection. All patients were divided into two groups. Group I included 30 patients who received combination of regional chemotherapy and radiofrequency ablation. Group II (the control group) consisted of 30 patients who received radiofrequency ablation only.

Results. Post-embolization and post-ablation syndromes were observed in both groups of patients. Right-sided hydrothorax (Clavien-Dindo grade II) was found in 4 out of 60 patients (2 patients in Group I and 2 patients in Group II). One-, two- and three-year disease-free survival rates in Group I patients were 96.6 %, 76.6 % and 53.3 %, respectively. The corresponding rates in the control group patients were 90.0 %, 53.6 % and 30.0 %, respectively (p=0.049). The overall one-, two- and three-year survival rates in Group I patients were 100 %, 90 % and 63.3 %, respectively. The corresponding rates in the control group patients were 100 %, 70 % and 50.0 %, respectively (p=0.202). **Conclusion.** The combination of regional chemotherapy and radiofrequency ablation led to the improvement in overall and disease-free survival rates.

Key words: liver metastases, colorectal cancer, chemoembolization of the hepatic artery, radiofrequency ablation, combined modality treatment.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E35986. doi: 10.1002/ijc.29210.

2. Gillams A.R., Lees W.R. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009 May; 19 (5): 1206–13. doi: 10.1007/s00330-008-1258-5.

3. Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zöphel K., Schuetze C., Laniado M., Saeger H.D., Kersting S. Colorectal liver me-

tastases: An update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 83–91.

4. Pawlik T.M., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N., Curley S.A. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb; 10 (2): 240–8.

5. Ardito F., Vellone M., Cassano A., De Rose A.M., Pozzo C., Coppola A., Federico B., Giovannini I., Barone C., Nuzzo G., Giuliani F. Chance of cure following liver resection for initially unresectable colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2013 Feb; 17 (2): 352–9. doi: 10.1007/s11605-012-2103-3.

6. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P., Mambrini A., Montagnani F., Alessandrini P., Catalano V., Coschiera P. Intra-arterial Infusion of Irinotecan-loaded Drug-eluting Beads (DEBIRI) versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study. *Anticancer Res*. 2012; 32: 1387–95.

7. Holen K.D., Saltz L.B. New therapies, new directions: advances in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 290–7.

8. Kelly H., Goldberg R.M. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Current Options, Current Evidence. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4553–60.

9. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., Hess K., Curley S.A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, Radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun; 239 (6): 818–25; discussion 825–7.

10. August D.A., Sugarbaker P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases: Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1985 Apr 1; 55 (7): 1490–4.

11. Sugihara K., Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: Overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Sep; 19 (5): 523–7. doi: 10.1007/s00534-012-0524-8.

12. McKay A., Dixon E., Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93: 1192–201. doi: 10.1002/bjs.5581.

13. Abdalla E.K., Bauer T.W., Chun Y.S., D'Angelica M., Kooby D.A., Jarnagin W.R. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013 Feb; 15 (2): 119–30. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x.

14. Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002; 89 (10): 1206–22.

15. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005; 242 (2): 158–71.

16. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M., Quaretti P., Zangrandi A. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. *Ultraschall Med*. 1999; 20 (02): 47–53.

17. Yang D.J., Luo K.L., Liu H., Cai B., Tao G.Q., Su X.F., Hou X.J., Ye F., Li X.Y., Tian Z.Q. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoem-

bolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (2): 2960–70. doi: 10.18632/oncotarget.13813.

18. Yamakado K., Inaba Y., Sato Y., Yasumoto T., Hayashi S., Yamanka T., Nobata K., Takaki H., Nakatsuka A. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40 (4): 560–567. doi: 10.1007/s00270-016-1547-3.

19. Duan X., Zhou G., Zheng C., Liang H., Liang B., Song S., Feng G. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model. *Clin Radiol*. 2014; 69 (2): 186–193. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.020.

20. Duan X.H., Li T.F., Zhou G.F., Han X.W., Zheng C.S., Chen P.F., Feng G.S. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates CD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 2835–44. doi: 10.2147/OTT.S95973.

21. Duan X., Zhou G., Han X., Ren J., Zheng C., Liang H., Feng G. Radiofrequency ablation combined with transcatheter therapy in rabbit VX2 liver tumors: effects and histopathological characteristics. *Acta Radiol*. 2015; 56 (1): 87–96. doi: 10.1177/0284185113520266.

22. Patyutko Yu.I., Polyakov A.N. Combined treatment of patients with colorectal cancer with metastatic liver damage. *Surgery. Journal of them. N.I. Pirogov*. 2008; (7): 20–3. [in Russian]

23. Adam R., Bismuth H. Repeat hepatectomy for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 1997; 225: 51–62.

24. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytorreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Practical Oncology*. 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]

25. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G., Polyakov A.N., Chuchuev E.S., Pylev A.L., Shishkina N.A. Liver resection: modern technologies in case of tumor lesion. *Annals of Surgical Hepatology*, 2010; 15 (2): 10–17. [in Russian]

26. Patyutko Yu.I., Sagaidak I.V., Chuchuev E.S., Gahramanov A.D., Ivanov A.A. Surgical treatment of primary liver cancer. *Practical Oncology*, 2008; 9 (4): 197–201. [in Russian]

27. Agcaoglu O., Aliyev S., Karabulut K., El-Gazzaz G., Aucejo F., Pelley R., Siperstein A.E., Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg*. 2013; 37 (6): 1333–9. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1.

28. Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Kim J.C. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011; 81 (1): 25–34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.

29. Solbiati L., Ahmed M., Cova L., Ierace T., Brioschi M., Goldberg S.N. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology*. 2012; 265 (3): 958–968. doi: 10.1148/radiol.12111851.

Received 27.03.18

Accepted 23.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Alexey V. Shabunin, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Chief Physician of S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0002-4230-8033. ResearcherID: W-1068-2017.

Mikhail M. Tavobilov, MD, PhD, Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0003-0335-1204.

Dmitry N. Grekov, MD, PhD, Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Abdominal Surgery Department, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: info@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0001-8391-1210.

Pavel A. Drozdov, MD, Physician, Department of Liver and Pancreas Surgery, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russia). E-mail: dc.drozdov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8016-1610.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50

УДК: 616.33-006.6:576.32/36:612.321.5

Для цитирования: Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Паруликова М.В., Воевода М.И. Полиморфизм гена *tp53* у пациентов с раком желудка в популяционном проспективном и клиническом исследованиях. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50.

For citation: Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.V., Cherdyntseva N.V., Parulikova M.V., Voevoda M.I. Polymorphism of the *tp53* gene in patients with gastric cancer in prospective and clinical case-control studies. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TP53 У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА В ПОПУЛЯЦИОННОМ ПРОСПЕКТИВНОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.В. Белковец¹, С.А. Курилович^{1,2}, В.Н. Максимов^{1,2}, Ю.И. Рагино¹,
Л.В. Щербакова¹, О.В. Черемисина³, Н.В. Чердынцева^{3,4}, М.В. Паруликова⁵,
М.И. Воевода¹

НИИТПМ – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия¹

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: belkovets@gmx.de¹

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: kurilovich@yandex.ru²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия³

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru³

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия⁴

634050, г. Томск, пр. Ленина, 36. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru⁴

Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД, г. Новосибирск, Россия⁵

630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а. E-mail: natandrcard@mail.ru⁵

Аннотация

Актуальность. Функционально значимый полиморфизм Arg72Pro 4 экзона гена онкосупрессора TP53 может вносить вклад в развитие рака желудка (РЖ). **Цель исследования** – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма Arg72Pro 4 экзона гена TP53 с РЖ и биомаркерами атрофии слизистой у пациентов с РЖ в популяционном проспективном и клиническом исследованиях «случай-контроль» в сибирской популяции. **Материал и методы.** В рамках эпидемиологического исследования были сопоставлены база международного многоцентрового проекта HAPIEE, сформированная в 2003–05 гг. на популяционной выборке жителей Новосибирска (образцы ДНК и сыворотки крови хранились при –70 °С), и данные популяционного регистра РЖ (2012 г). Для каждого случая РЖ в соотношении 1:2 был подобран соответствующий по возрасту и полу контроль из базы HAPIEE. 156 образцов сыворотки крови (РЖ – 52, контроль – 104) и 146 образцов ДНК (РЖ – 50, контроль – 96) оказались доступны для проспективного анализа. В клинической группе проанализирована серия случаев РЖ (45 мужчин и 35 женщин, средний возраст – 61,0 ± 13,4 годы) из 2 специализированных лечебных учреждений. В качестве «контроля» из базы HAPIEE были использованы образцы ДНК 87 человек, подобранных к «случаям» по полу и возрасту. Образцы ДНК из венозной крови генотипировали по стандартным методикам. Образцы сыворотки тестировали с помощью диагностикумов для иммуноферментного анализа с определением уровней пепсиногена I (ПГ I), ПГ II, соотношения ПГ I/ПГ II, гастрин-17 и IgG антител к *H. pylori*. **Результаты.** Частоты генотипов и аллелей гена TP53 у пациентов с РЖ в обоих исследованиях не различались, как и между группами «случай» и «контроль». Снижение частоты аллеля Pro у женщин с РЖ по сравнению с контролем дает основания рассматривать Pro аллель в качестве защитного в отношении формирования рака желудка. Для мужчин такой закономерности не отмечено. Не обнаружено связи генотипов TP53 с риском развития диффузного или интестинального

типов рака желудка, а также ассоциаций с возрастом и полом пациентов. Высокая частота генотипов с аллелем Pro у больных РЖ III–IV стадии свидетельствует о возможном влиянии генетического статуса TP53 по Arg/Pro полиморфизму на опухолевую прогрессию, в частности, вклад минорного аллеля Pro в неблагоприятный прогноз. В проспективном исследовании получены данные о высокой рисковой значимости снижения уровня пепсиногена для оценки предрасположенности к раку желудка. **Выводы.** В двух исследованиях «случай-контроль» (популяционном и клиническом) в регионе Западной Сибири не найдено связи полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском развития рака желудка. Однако генотип TP53 с редким аллелем Pro ассоциирован с атрофическим гастритом, который является предраковым состоянием, а также с клиническим течением РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, полиморфизм, апоптоз, TP53, пепсиногены, *H. pylori*.

Рак желудка (РЖ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям во всём мире. В России в 2012 г. заболеваемость РЖ у мужчин и женщин составила 26,1 случая на 100 000 населения со средним возрастом заболевших 67,2 года. Для рака желудка характерен высокий уровень поздней выявляемости, до 66 % случаев приходится на РЖ III–IV стадий, что связано с неспецифичностью или отсутствием ранних симптомов заболевания [1, 2]. Поэтому важным считается своевременное выявление предраковых изменений слизистой желудка: атрофического гастрита (АГ), кишечной метаплазии и дисплазии, к которым приводит длительное хроническое воспаление, вызванное *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [3]. Этот многостадийный процесс занимает десятилетия с укорочением временных промежутков между последующими стадиями и приводит в конечном итоге к развитию интестинального РЖ. Для неинвазивной диагностики АГ широко используют тест на снижение в сыворотке крови уровня пепсиногенов I, II (ПГ I, ПГ II), их соотношения (ПГ I/ПГ II), а также гастрин-17 [4]. У больных РЖ при наличии атрофии слизистой желудка также выявляются низкие показатели пепсиногенов [5]. Однако методики по определению сывороточных пепсиногенов не подходят для скрининга РЖ, что подтвердили данные метаанализа с оценкой более 40 исследований с включением 300 000 человек [6].

Рак желудка является мультифакториальным заболеванием. Факторы внешней среды, особенности питания, инфекция, ассоциированная с *H. pylori*, которая признана канцерогеном 1 класса Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer-IARC), вносят свой вклад в развитие этого заболевания [7].

Индивидуальная генетическая чувствительность к заболеванию, в основе которой лежит полиморфизм ключевых генов, ответственных за защиту организма от возникновения опухолевых клеток, также влияет на развитие РЖ. В процессах канцерогенеза важная роль отводится гену опухолевой супрессии TP53, локализованному на коротком плече 17 хромосомы и содержащему 11 экзонов. Ген TP53 кодирует белок p53, играющий критическую роль в регуляции транскрипции ДНК и клеточного цикла и запускающий программируемую гибель клеток при генетических нарушениях,

вызывающих злокачественную трансформацию, тем самым предотвращая возникновение опухоли [8]. Нарушения гена TP53, такие как потеря гетерозиготности и соматические мутации (чаще всего в экзонах 5–8), приводят к дисфункции белка p53 с утратой супрессорной функции. В настоящее время известно более 20 000 мутаций в гене TP53 [9]. Наиболее частыми типами мутаций в клетках опухоли, приводящими к аминокислотным заменам с изменением функции белка, являются точечные мутации в ДНК, или миссенс-мутации [8]. В октябре 2006 г. в базе данных Международного агентства по изучению рака (IARC) было отмечено, что в 31,2 % случаев РЖ имеется точечная мутация гена TP53 [10]. В результате полиморфизма кодона 72 в экзоне 4 гена TP53 белок синтезируется в нескольких вариантах в зависимости от аминокислотного состава (Arg – аргинин или Pro – пролин), с нарушением его супрессорной функции, что связано с риском развития некоторых видов рака. Считается, что Pro вариант молекулы p53 функционально менее активен в апоптозе, чем Arg вариант, поэтому носители этого аллеля могут быть более предрасположенными к раку [8, 11]. Частота встречаемости Pro аллеля зависит от географического региона, популяционной и расовой принадлежности. В частности, в Японии отмечается самая высокая частота встречаемости этого аллеля в мире.

Необходимо отметить, что на функциональную активность p53 оказывают влияние другие факторы, такие как распространённые в популяции и способные инактивировать своими белками белок p53 инфекционные агенты, а также неблагоприятное сочетание с аллелотипами других функционально связанных генов [12, 13]. Более того, мутантный p53 может инактивировать «дикий» тип p53 и нарушать его взаимодействие с другими белками.

Одним из этиологических факторов РЖ признана инфекция, ассоциированная с *H. pylori*. Показано, что в ходе своей жизнедеятельности цитотоксический CagA+ штамм *H. pylori* вырабатывает в эпителиальных клетках слизистой желудка различные эндогенные метаболиты (оксид азота, активные формы кислорода и др.), повышающие вероятность возникновения генетических мутаций [14]. В нормальных клетках экспрессия гена

TP53 находится на низком уровне, обеспечивая участие во многих клеточных функциях, включая регуляцию апоптоза, пролиферацию клеток, ангиогенез и клеточный цикл [15]. Роль связи *H. pylori* инфекции и мутации гена TP53 при РЖ широко обсуждается. Некоторыми исследователями показано, что *H. pylori* инфекция индуцирует мутацию гена TP53 при желудочном канцерогенезе [16, 17], другие данные этой связи не подтверждают [14, 18]. Однако инфекция *H. pylori* создает условия для соматического мутагенеза TP53, а также для регуляции его экспрессии под влиянием многих стимулов, включая провоспалительные цитокины, вырабатываемые в ответ на *H. pylori* инфекцию [19]. Судя по литературным данным, при РЖ часто определяются соматические мутации в гене TP53. При этом гиперэкспрессия гена TP53 чаще встречается на ранних стадиях интестинального типа РЖ и редко обнаруживается на ранних стадиях диффузного типа РЖ, с тенденцией к повышению при прогрессировании заболевания [20]. В литературе практически нет сведений о вкладе функционально значимого полиморфизма гена онкосупрессора TP53 в риск рака желудка в сибирской популяции.

Цель исследования – изучить ассоциации генотипов и аллелей Arg72Pro полиморфизма 4 экзона гена TP53 с РЖ и биомаркерами атрофии слизистой у пациентов с РЖ в популяционном проспективном и клиническом исследованиях «случай-контроль» в сибирской популяции.

Материал и методы

Эпидемиологический фрагмент работы выполнен в рамках многоцентровой программы НАРПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование»), проведен с 2003 по 2005 г. с обследованием выборки населения обоего пола ($n=9360$), в возрасте 45–69 лет из общей популяции в двух типичных районах г. Новосибирска. Был создан банк биоматериалов, образцы сыворотки и ДНК хранились при -70°C . В 2012 г. был проведен перекрёстный анализ базы данных НАРПЕЕ с данными популяционного регистра рака НИИ терапии СО РАМН, фиксирующего все случаи злокачественных новообразований (ЗНО), зарегистрированных впервые в текущем году на территории тех же двух административных районов, с выявлением новых случаев РЖ. К каждому случаю РЖ методом случайных чисел из базы данных НАРПЕЕ был подобран совпадающий по полу и возрасту, а также району жительства контроль в соотношении 1:2. В итоге доступных для анализа образцов сыворотки крови оказалось 156 (основная группа – 52, контрольная группа – 104), мужчины составили 61,7 и 60,3 % в этих группах соответственно.

В клиническое исследование вошли 80 человек, больных раком желудка: 45 мужчин и 35 женщин, обратившихся в онкологические клиники Западной Сибири, преимущественно европеоиды, средней возраст составил $61,0 \pm 13,4$ года. Кроме стандартных исследований, необходимых для установления диагноза, все пациенты ответили на вопросы анкеты о курении, потреблении алкоголя и наличии гастроинтестинальных жалоб. Была составлена родословная. После центрифугирования венозной крови сыворотку и сгусток крови замораживали и хранили при температуре -20°C . К каждому случаю был подобран контроль (образцы ДНК 87 человек были подобраны по полу и возрасту из базы НАРПЕЕ).

Исследование уровня биомаркеров проводилось в группах «случай» и «контроль» в проспективном исследовании. Все образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикомов «ГастроПанель» компании Biohit Plc (Helsinki, Finland) для иммуноферментного анализа (ПГИ, ПГII, гастрин-17 и антител класса IgG к *H. pylori*). Фундальную атрофию определяли как выраженную, если уровень ПГИ был ниже 30 мкг/л и/или соотношение ПГИ/ПГII менее 3, концентрация ПГII ниже 3 мкг/л также оценивалась как низкая. Выраженную антральную атрофию предполагали при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л. Тест на наличие IgG антител к *H. pylori* считали положительным при уровне >42 ЕIU.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции [21]. Прогенотипировано 146 образцов ДНК (50 пациентов с РЖ и 96 – контроль) из популяционного исследования и 167 образцов ДНК (80 пациентов с РЖ и 87 – контроль) из клинической группы. Генотипирование для оценки полиморфизма Arg72Pro в 4 экзоне TP53 осуществлялось методом ПЦР с последующим ПДРФ анализом [22].

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS (версия 11.0). Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик (средние, стандартные отклонения). Значимость различий для средних величин оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов, аллелей и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ) с использованием критерия Х-квадрат. Отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95 % ДИ) рассчитывали по таблице сопряженности.

Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии СО РАМН (протокол № 41 от 30.10.12), каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Всего в исследование вошло 130 пациентов с РЖ и 183 человека из контрольной группы. По полиморфизму Arg72Pro 4 экзона гена TP53 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2=0,09$). Частота аллеля Pro составила 33,3 %, а аллеля Arg 66,7 %. Не выявлено разницы между частотами генотипов у пациентов с РЖ из эпидемиологического и клинического исследований. Распределение частот генотипов и аллелей гена TP53 в группе с РЖ и в контроле статистически значимо не различалось (табл. 1).

В клиническом исследовании выявлены различия в частоте встречаемости аллеля Pro у женщин с раком желудка по сравнению с контролем и мужчинами с раком желудка. Частота объединённого варианта с редким аллелем Pro составила 37,1 %, тогда как у мужчин с раком желудка и у женщин в контроле – более 60 %. Частоты генотипов гена TP53 были проанализированы у пациентов с РЖ в клиническом исследовании в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет), различий по распределению частот генотипов в зависимости от возраста не выявлено.

В табл. 2 представлены средние показатели сывороточного пепсиногена ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II при разных генотипах гена TP53 в группе с РЖ и в контрольной группе (проспективное исследование). Средний показатель соотношения ПГ I/ПГ II оказался достоверно ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе, независимо от варианта генотипа TP53, наиболее выражены различия при гомозиготном варианте pro/pro – $1,8 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 2,6$ ($p=0,025$).

В проспективном исследовании в группе «случай» средний показатель ПГ I у носителей генотипа pro/pro оказался в 2 раза меньше ($33,1 \pm 40,3$ мкг/л), чем у носителей гомозиготного варианта arg/arg ($70,9 \pm 77,1$ мкг/л), однако из-за малочисленности группы (pro/pro), разница оказалась статистически незначимой.

Гетерозиготный генотип связан с тяжестью клинического течения процесса: среди больных РЖ III–IV стадии он выявлен у 66,7 % больных, в то время как у пациентов с РЖ ранних стадий он встречался в 25 % случаев (табл. 3). У носителей объединённого варианта генотипа TP53 (pro/pro+pro/arg) диагноз РЖ установлен на поздних

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Arg72Pro гена TP53 в группах «случай» и «контроль» (проспективное и клиническое исследование)

Генотипы TP53	РЖ (n=50)	Контроль (n=96)	ОШ (95 % ДИ)	p
Проспективное исследование				
pro/pro	4 (8,0 %)	10 (10,4 %)	0,75 (0,22–2,52)	0,638
pro/arg	20 (40,0 %)	44 (45,8 %)	0,79 (0,39–1,58)	0,500
arg/arg	26 (52,0 %)	42 (43,8 %)	1,39 (0,70–2,77)	0,343
Arg аллель	72 (72,0 %)	128 (66,7 %)	1,29 (0,76–2,18)	0,352
Pro аллель	28 (28,0 %)	64 (33,3 %)	0,78 (0,46–1,32)	
Клиническое исследование				
Генотипы TP53	РЖ (n=80)	Контроль (n=87)	ОШ (95 % ДИ)	p
pro/pro	4 (5,0 %)	10 (10,5 %)	0,45 (0,14–1,49)	0,179
pro/arg	36 (45,0 %)	46 (48,4 %)	0,87 (0,48–1,58)	0,651
arg/arg	40 (47,1 %)	39 (41,1 %)	1,44 (0,79–2,62)	0,236
Arg аллель	116 (72,5 %)	124 (65,3 %)	1,40 (0,89–2,22)	0,146
Pro аллель	44 (27,5 %)	66 (34,7 %)	0,71 (0,45–1,13)	

Таблица 2

Средние показатели пепсиногена ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II при разных генотипах гена TP53 у больных раком желудка и в контрольной группе (проспективное исследование)

Генотипы TP53	РЖ (n=50)	Контроль (n=96)	p
Средние значения ПГ I, мкг/л			
pro/pro	$33,1 \pm 40,3$	$99,7 \pm 104,5$	0,248
pro/arg	$68,9 \pm 46,3$	$90,1 \pm 49,6$	0,110
arg/arg	$70,9 \pm 77,1$	$98,5 \pm 51,5$	0,081
Средние значения соотношения ПГ I/ПГ II			
pro/pro	$1,8 \pm 1,7$	$5,4 \pm 2,6$	0,025
pro/arg	$4,6 \pm 3,1$	$6,3 \pm 3,2$	0,048
arg/arg	$3,3 \pm 2,1$	$6,8 \pm 3,0$	<0,001

Таблица 3

Распределение генотипов гена TP53 у больных раком желудка с разными стадиями заболевания и гистологическими типами опухоли

Генотипы TP53	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Стадия заболевания						
I–II	1 (6,3 %)	4 (25,0 %)	11 (68,7 %)	0,2	0,001	0,2
III–IV	1 (3,0 %)	22 (66,7 %)	10 (30,3 %)	<0,001	0,004	0,004
Гистотип опухоли						
Интестинальный РЖ	4 (6,9 %)	25 (43,1 %)	29 (50,0 %)	<0,001	<0,001	0,5
Диффузный РЖ	-	11 (50,0 %)	11 (50,0 %)	<0,001	<0,001	1,0

стадиях заболевания (III–IV) в 82,1 % случаев и в 17,9 % при РЖ I–II стадии ($p < 0,001$). У пациентов с РЖ III–IV стадий заболевания в два раза чаще встречался вариант (pro/pro + pro/arg), чем гомозиготный arg/arg генотип (69,7 % против 30,3 %, $p = 0,002$). У пациентов с I–II стадиями РЖ, напротив, в 68,7 % выявлен arg/arg генотип и в 31,3 % объединённый вариант с редким аллелем Pro ($p = 0,04$) (табл. 3).

Так как диффузный тип РЖ, который не всегда ассоциирован с фундальной атрофией, обычно представлен недифференцированной карциномой и перстневидно-клеточным раком, по результатам морфологического исследования было выделено 2 группы: 1-я группа (58 человек) – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2-я группа (22 человека) – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль). Различий по частотам генотипов и аллелей между пациентами с разными гистотипами рака не обнаружено (табл. 3).

Обсуждение

Представленная в литературе частота мутаций гена TP53 при злокачественных новообразованиях, включая РЖ, широко варьирует между исследованиями, и данные по ассоциации связи Arg72Pro полиморфизма с риском развития рака остаются достаточно противоречивыми [23, 24]. Это объясняется не только популяционными различиями, но и различиями в дизайне определения мутаций TP53. Например, при прогрессировании колоректального рака возрастает частота мутаций гена TP53 [25]. По мнению Bisutti et al., такая закономерность наблюдается и для рака желудка [26]. Метаанализ результатов 19 международных исследований, посвящённых изучению ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском развития РЖ с включением 5496 случаев РЖ и 6990 контроля, выявил большую вариабельность в частоте редкого аллеля 72 Pro в контрольных группах: от 0,25 в итальянской популяции до 0,54 в популяции Тайваня [28–30]. В Европе средняя частота Pro аллеля составила 0,30, а в смешанных популяциях – 0,33, без статистически значимой разницы при сравнении. Что касается частоты Pro аллеля в Азии, то она оказалась статистически выше (0,43), чем в европейских популяциях ($p = 0,01$). Повышенный риск развития РЖ был выявлен в азиатских популяциях у носителей Pro аллеля [28]. Pro/Pro генотип был определён как значимый фактор риска для развития РЖ и в США [31]. По результатам настоящего исследования частота аллеля Pro в контрольной группе в популяционном и клиническом исследовании составила 0,33 и 0,35, что сопоставимо с европейскими популяциями. В группе «случай» частота редкого аллеля Pro составила 0,28 (проспективное и клиническое исследование). Не выявлено связи риска развития РЖ с полиморфизмом TP53 Arg72Pro как в эпидемиологическом, так и в клиническом исследованиях.

В ранее выполненных исследованиях на популяции Сибирского региона была показана протективная роль гетерозиготного варианта pro/arg в отношении формирования РЖ при одновременном анализе соматических мутаций и полиморфизма 72 кодона гена TP53 [32]. Более того, доля носителей гетерозиготного варианта гена TP53 оказалась выше среди долгожителей, подтверждая защитную роль данного варианта для региона [33]. Было высказано мнение, что ген p53 является одним из генов предрасположенности к долгожительству, а носительство менее распространённого аллеля Pro гена p53 предпочтительно для организма после достижения человеком определённого возрастного рубежа [34]. В настоящем исследовании частота гетерозиготного варианта pro/arg не различалась у пациентов с РЖ и в контроле, независимо от пола.

У женщин с РЖ частота объединённого варианта генотипов с редким аллелем Pro оказалась меньше (37,1 %), чем в «контроле» (37,1 % vs 64,3, $p = 0,02$). Это дает основания рассматривать Pro аллель в качестве защитного в отношении формирования рака желудка у женщин. Для мужчин такой закономерности не отмечено. В литературе описаны ассоциации изучаемого полиморфизма гена TP53 с разными морфологическими вариантами РЖ. Gao et al. показали, что носительство аллеля 72Pro гена TP53 ассоциировано с повышенным риском

формирования диффузного типа РЖ среди азиатов, но пониженным риском развития интестинального типа РЖ среди европеоидов [35], что подтверждается метаанализом, проведенным В. Xiang et al. [28]. В настоящей работе не обнаружено связи генотипов TP53 с риском развития диффузного или интестинального типов рака желудка.

В нашем исследовании проводился анализ серологических показателей, отражающих атрофические изменения слизистой оболочки желудка, которые являются основными предраковыми изменениями, у пациентов с РЖ. Снижение уровней пепсиногенов, гастрин-17 в крови рассматривается как маркер индивидуального повышенного риска развития РЖ, значимость которого обоснована на высоком уровне доказательности и согласованности [36]. Средний показатель соотношения ППГ/ППГII оказался достоверно ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе (проспективное исследование) при всех вариантах генотипа TP53, особенно при гомозиготном варианте *pro/pro* ($1,8 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 2,6$, $p=0,025$). В проспективном исследовании в группе «случай» средний показатель ППГ у носителей генотипа *pro/pro* оказался в 2 раза ниже ($33,1 \pm 40,3$ мкг/л), чем у носителей гомозиготного варианта *arg/arg* ($70,9 \pm 77,1$ мкг/л), однако из-за малочисленности группы (*pro/pro*) разница оказалась статистически не достоверной. Следует отметить, что формирование группы больных с раком желудка при проспективном исследовании производилось на основе выявления заболевших в период с 2003 по 2012 г. лиц, рекрутированных в популяционную выборку в 2003–05 гг. (с формированием банка сыворотки). Кровь у них бралась до манифестации заболевания, и серологические маркеры определялись фактически у лиц с высо-

ким риском РЖ. Наши результаты подтверждают высокую рисковую значимость снижения уровня пепсиногена для оценки предрасположенности к раку желудка.

Ген TP53 в силу широкого спектра своей функциональности и регуляторной активности играет важную роль не только в возникновении, но и в прогрессировании опухолевого процесса, в частности, есть сведения о лучшем прогнозе и большей продолжительности жизни у пациентов с РЖ при нормальном статусе гена *p53* [37, 38]. Считается, что частота мутаций гена TP53 коррелирует с прогрессированием неопластических изменений [26]. Другими авторами не найдено связи экспрессии TP53 с показателями выживаемости и клинко-патологическими параметрами [39]. У пациентов с РЖ III–IV стадии объединенный вариант с редким аллелем *Pro* встречался в 2 раза чаще, чем у больных РЖ I–II стадии. Это свидетельствует о возможном влиянии генетического статуса TP53 по *Arg/Pro* полиморфизму на опухолевую прогрессию, в частности, вклад минорного аллеля *Pro* в неблагоприятный прогноз.

Таким образом, в двух исследованиях «случай – контроль» (популяционном и клиническом) в регионе Западной Сибири не найдено связи полиморфизма *Arg72Pro* гена TP53 с риском развития рака желудка. Однако генотип TP53 с редким аллелем *Pro* ассоциирован с атрофическим гастритом, который является предраковым состоянием, и тяжестью клинического течения РЖ.

Исследование выполнено в рамках ГЗ № 0324-2018-0002. Частично работа поддержана в рамках программы конкурентоспособности Томского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М., 2014. 226.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 40–43.
3. Correa P., Haenszel W., Cuello C., Zavala D., Fontham E., Zarama G., Tanenbaum S., Collazos T., Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res. 1990; 50: 4737–40.
4. Agr us L., Kuipers E.J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., Di Mario F., Leja M., Mahachai V., Yaron N., van Oijen M., Perez Perez G., Rugge M., Ronkainen J., Salaspuro M., Sipponen P., Sugano K., Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol. 2012 Feb; 47(2): 13647. doi: 10.3109/00365521.2011.645501.
5. Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D., Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. BMC Gastroenterol. 2012 Jan 31; 12: 10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
6. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer. 2006; 9 (4): 245–53.
7. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., Dixon M.F., Fenoglio-Preiser C.M., Fl jou J.F., Geboes K., Hattori T., Hirota T., Itabashi M., Iwafuchi M., Iwashita A., Kim Y.I., Kirchner T., Klimpfinger M., Koike M., Lauwers G.Y., Lewin K.J., Oberhuber G., Offner F., Price A.B., Rubio C.A., Shimizu M., Shimoda T., Sipponen P., Solcia E., Stolte M., Watanabe H., Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000; 47 (2): 251–5.

8. Levine A.J., Hu W., Feng Z. The h53 pathway: what questions remain to be explored? Cell Death Differ. 2006; 13: 1027–36.
9. Soussi T., Asselain B., Hamroun D., Kato S., Ishioka C., Claustres M., B roud C. Meta-analysis of the p53 Mutation Database for Mutant p53 Biological Activity Reveals a Methodologic Bias in Mutation Detection. Clinical Cancer Research. 2006; 12: 62–69. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0413.
10. Petitjean A., Mathe E., Kato S., Ishioka C., Tavtigian S.V., Hainaut P., Olivier M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. Hum Mutat. 2007; 28: 622–9. doi: 10.1002/humu.20495.
11. Алмазов В.П., Кочетков Д.В., Чумаков П.М. p53 – инструмент для терапии злокачественных заболеваний человека. Молекулярная биология. 2007; 41 (6): 947–964.
12. Bond G.L., Levine A.J. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. Oncogene. 2007 Feb 26; 26 (9): 1317–23. doi: 10.1038/sj.onc.1210199.
13. Hay S., Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. J Gen Virol. 2002; 83: 154–164. doi: 10.1099/0022-1317-83-7-1547.
14. Lima V.P., de Lima M.A., André A.R., Ferreira M.V., Barros M.A., Rabenhorst S.H. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. World J Gastroenterol. 2008 Feb 14; 14 (6): 884–91.
15. Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2016 Jun; 38: 16–22. doi: 10.1016/j.gde.2016.02.007.

16. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T., Mitsuishi Y., Oda T., Nishizono A., Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in Helicobacter pylori-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol.* 1999 May; 34 (5): 474–7.
17. Wang J., Chi D.S., Kalin G.B., Sosinski C., Miller L.E., Burja I., Thomas E. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 107–13.
18. Hongyo T., Buzard G.S., Palli D., Weghorst C.M., Amorosi A., Galli M., Caporaso N.E., Fraumeni J.F. Jr., Rice J.M. Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinomas from a high-incidence region around Florence, Italy. *Cancer Res.* 1995; 55: 2665–72.
19. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D., Katsinelos P. New Aspects of Helicobacter pylori Infection Involvement in Gastric Oncogenesis. *J Surg Res.* 2008; 146: 149–158. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.011.
20. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2001; 51: 440–444.
21. Manniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold spring harbor, New York. 1982.
22. Воронаева Е.Н., Березина О.В., Овчинников В.С., Воевода М.И., Поспелова Т.И. Препредиктивное значение тестирования полиморфного локуса ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53 у пациентов с неходжкинскими лимфомами. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2013; 33 (1): 28–33.
23. Gleeson C.M., Sloan J.M., McManus D.T., Maxwell P., Arthur K., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Russell S.E. Comparison of p53 and DNA content abnormalities in adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Cancer.* 1998; 77 (2): 277–286.
24. Tolbert D., Fenoglio-Preiser C., Noffsinger A., De Voe G., MacDonald J., Benedetti J., Stemmermann G.N. The relation of p53 gene mutations to gastric cancer subsite and phenotype. *Cancer Causes Control.* 1999 Jun; 10 (3): 227–31.
25. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990; 61 (5): 759–767.
26. Busuttill R.A., Zapparoli G.V., Haupt S., Fennell C., Wong S.Q., Pang J.M., Takeno E.A., Mitchell C., Di Costanzo N., Fox S., Haupt Y., Dobrovic A., Boussioutas A. Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget.* 2014 Dec 15; 5 (23): 12016–26.
27. Wade M., Li Y.C., Wahl G.M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2013 Feb; 13 (2): 83–96. doi: 10.1038/nrc3430.
28. Xiang B., Mi Y., Li T.F., Liu P.F. Updated Meta-analysis of the TP53 Arg72Pro Polymorphism and Gastric Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1787–91.
29. De Feo E., Persiani R., La Greca A., Amore R., Arzani D., Rauseri S., D'Ugo D., Magistrelli P., van Duijn C.M., Ricciardi G., Boccia S. A case-control study on the effect of p53 and p73 gene polymorphisms on gastric cancer risk and progression. *Mutat Res.* 2009 Apr 30; 675 (1–2): 60–5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.009.
30. Wu M.T., Chen M.C., Wu D.C. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett.* 2004 Mar 8; 205 (1): 61–8. doi: 10.1016/j.canlet.2003.11.026.
31. Sul J., Yu G.P., Lu Q.Y., Lu M.L., Setiawan V.W., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Mu L., Cai L., Kurtz R.C., Zhang Z.F. P53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. *Cancer Lett.* 2006 Jul 18; 238 (2): 210–23. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.004.
32. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин Е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Воевода М.И. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм 72 кодона. *БЭБиМ.* 2006; 141 (2): 205–209.
33. Белявская В.А., Сметанникова Н.А., Сметанникова М.А. Поиск генов «прочности» и «бренности»: роль полиморфизма некоторых ключевых генов иммунологического гомеостаза в развитии патологий, сокращающих продолжительность жизни. *Молекулярная медицина.* 2005; 3: 55–60.
34. Иванюк Д.Е., Михайлова С.В., Куликов И.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Полиморфизм генов ccr5, ccr2, арое, p53, itgb3 и hfe у долгожителей Западной Сибири. *Успехи геронтологии.* 2012; 25 (3): 394–397.
35. Pérez-Pérez G.I., Bosques-Padilla F.J., Crosatti M.L., Tijerina-Menchaca R., Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jan; 40 (1): 56–60.
36. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64 (9): 1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
37. Begnani M.D., Fregnani J.H., Nonogaki S., Soares F.A. Evaluation of cell cycle protein expression in gastric cancer: cyclin B1 expression and its prognostic implication. *Hum Pathol.* 2010 Aug; 41 (8): 1120–7. doi: 10.1016/j.humpath.2010.01.007.
38. Gonçalves A.R., Carneiro A.J., Martins I., de Faria P.A., Ferreira M.A., de Mello E.L., Fogaça H.S., Elia C.C., de Souza H.S. Prognostic significance of p53 protein expression in early gastric cancer. *Pathol Oncol Res.* 2011 Jun; 17 (2): 349–55. doi: 10.1007/s12253-010-9333-z.
39. Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Dema A., Cornianu M., Lazăr E., Goldiş A., Raftiu I., Vernic C. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51: 249–57.

Поступила 31.03.18
Принята в печать 15.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белковец Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой, заведующая гастроэнтерологическим отделением клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: belkovets@gmx.de.

Курилович Светлана Арсентьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, заведующая курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kurilovich@yandex.ru.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: medik11@mail.ru.

Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: ragino@mail.ru.

Щербак Лилия Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: 9584792@mail.ru.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. ResearcherID: C-9259-2012. ORCID: 0000-0001-7234-4708. AuthorID (Scopus): 6602197938.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990. AuthorID (РИНЦ): 81344. ResearcherID: C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-9013. AuthorID (Scopus): 6603911744.

Паруликова Марина Владимировна, заведующая гастроэнтерологическим отделением негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД (г. Новосибирск, Россия). E-mail: natandrcard@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: mvoevoda@ya.ru.

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

POLYMORPHISM OF THE TP53 GENE IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER IN PROSPECTIVE AND CLINICAL CASE-CONTROL STUDIES

A.V. Belkovets¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, V.N. Maksimov^{1,2}, Yu.I. Ragino, L.V. Scherbakova¹, O.V. Cheremisina³, N.V. Cherdyntseva³, M.V. Parulikova⁵, M.I. Voevoda¹

IIPM – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

175/1, B. Bogatkov Street, 630089-Novosibirsk, Russia. E-mail: belkovets@gmx.de¹

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²

52, Krasny prospect, 630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: kurilovich@yandex.ru²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru³

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia⁴

36, Lenin Avenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru⁴

Non-governmental health care institution «Road Clinical Hospital at Novosibirsk-Main Station» JSC Russian Railways, Novosibirsk, Russia⁵

2a, Vladimirovsky descent, 630003-Novosibirsk, Russia. E-mail: natandrcard@mail.ru⁵

Abstract

Background. A functionally significant TP53Arg72Pro polymorphism can contribute to the development of gastric cancer (GC). **The aim:** to study the associations of genotypes and alleles of the TP53Arg72Pro 4 polymorphism with GC and biomarkers of gastric mucosal atrophy in population-based prospective and case-control clinical trials among the population of Siberia. **Material and methods.** As a part of the epidemiological study, data of the international multicenter HAPIEE project for 2003–05, based on a population sample of residents of Novosibirsk city (serum and DNA samples) and data of the population-based registry of GC (2012) were compared. Gastric cancer patients were matched by age and sex to HAPIEE population controls. A total of 156 serum samples (GC – 52, control – 104) and 146 DNA samples (GC – 50, control – 96) were available for prospective analysis. DNA samples from 80 gastric cancer patients (45 men and 35 women, mean age 61.0 ± 13.4 years) and from 87 age- and sex-matched controls were analyzed. DNA samples from venous blood were genotyped according to standard methods. Serum samples were tested using diagnostic kit for enzyme-linked immunosorbent assays to determine the levels of pepsinogen I (PGI), PGII, PGI/PGII ratio, gastrin-17 and IgG antibodies to *H. pylori*. **Results.** No differences in genotype and allele frequencies of the TP53 gene between the case group and the control group were found. A decreased frequency of the Pro allele in female gastric cancer patients compared with controls indicated that the Pro allele is protective against the development of gastric cancer, but this effect was not observed in male patients. No associations of TP53 genotypes with the risk of diffuse or intestinal gastric cancer, as well as with the age and sex of patients were found. A high frequency of genotypes with the Pro allele in patients with stage III–IV gastric cancer indicated the relationship between Arg/Pro TR53 and tumor progression, in particular, the contribution of the minor Pro allele to the unfavorable prognosis. A prospective study showed high risk of reducing the level of pepsinogen for assessing predisposition to gastric cancer. **Conclusion.** Two case-control studies (population and clinical) conducted in the Western Siberia found no relationship between the TP53Arg72Pro polymorphism and the risk of gastric cancer. However, the TP53 genotype with a rare Pro allele was associated with atrophic gastritis and severity of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, polymorphism, apoptosis, TP53, pepsinogenes, *H. pylori*.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. M., 2014. 226. [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
3. Correa P., Haenszel W., Cuello C., Zavala D., Fontham E., Zarama G., Tannenbaum S., Collazos T., Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res*. 1990; 50: 4737–40.
4. Agrés L., Kuipers E.J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., Di Mario F., Leja M., Mahachai V., Yaron N., van Oijen M., Perez Perez G., Rugge M., Ronkainen J., Salaspuuro M., Sipponen P., Sugano K., Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Feb; 47(2): 13647. doi: 10.3109/00365521.2011.645501.
5. Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D., Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2012 Jan 31; 12: 10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
6. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer*. 2006; 9 (4): 245–53.
7. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., Dixon M.F., Fenoglio-Preiser C.M., Fléjou J.F., Geboes K., Hattori T., Hirota T., Itabashi M., Iwafuchi M., Iwashita A., Kim Y.I., Kirchner T., Klimpfinger M., Koike K., Lauwers G.Y., Lewin K.J., Oberhuber G., Offner F., Price A.B., Rubio C.A., Shimizu M., Shimoda T., Sipponen P., Solcia E., Stolte M., Watanabe H., Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000; 47 (2): 251–5.
8. Levine A.J., Hu W., Feng Z. The h53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ*. 2006; 13: 1027–36.
9. Soussi T., Asselain B., Hamroun D., Kato S., Ishioka C., Claustres M., Bérout C. Meta-analysis of the p53 Mutation Database for Mutant p53 Biological Activity Reveals a Methodologic Bias in Mutation Detection. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12: 62–69. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0413.
10. Petitjean A., Mathe E., Kato S., Ishioka C., Tavtigian S.V., Hainaut P., Olivier M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007; 28: 622–9. doi: 10.1002/humu.20495.
11. Almazov V.P., Kochetkov D.V., Chumakov P.M. p53 – tool for the therapy of malignant human diseases. *Molecular Biology*. 2007; 41 (6): 947–964. [in Russian]
12. Bond G.L., Levine A.J. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene*. 2007 Feb 26; 26 (9): 1317–23. doi: 10.1038/sj.onc.1210199.
13. Hay S., Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. *J Gen Virol*. 2002; 83: 154–164. doi: 10.1099/0022-1317-83-7-1547.
14. Lima V.P., de Lima M.A., André A.R., Ferreira M.V., Barros M.A., Rabenhorst S.H. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 14; 14 (6): 884–91.
15. Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2016 Jun; 38: 16–22. doi: 10.1016/j.gde.2016.02.007.
16. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T., Mitsuishi Y., Oda T., Nishizono A., Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in Helicobacter pylori-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol*. 1999 May; 34 (5): 474–7.
17. Wang J., Chi D.S., Kalin G.B., Sosinski C., Miller L.E., Burja I., Thomas E. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 107–13.
18. Hongvo T., Buzard G.S., Palli D., Weghorst C.M., Amorosi A., Galli M., Caporaso N.E., Fraumeni J.F. Jr., Rice J.M. Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinomas from a high-incidence region around Florence, Italy. *Cancer Res*. 1995; 55: 2665–72.
19. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D., Katsinelos P. New Aspects of Helicobacter pylori Infection Involvement in Gastric Oncogenesis. *J Surg Res*. 2008; 146: 149–158. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.011.
20. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int*. 2001; 51: 440–444.
21. Manniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold spring harbor, New York. 1982.
22. Voropaeva E.N., Berezina O.V., Ovchinnikov V.S., Voevoda M.I., Pospelova T.I. Predictive value of testing the polymorphic locus ARG72-PRO 4 of the exon of the anti-oncogene TR53 in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013; 33 (1): 28–33. [in Russian]
23. Gleeson C.M., Sloan J.M., McManus D.T., Maxwell P., Arthur K., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Russell S.E. Comparison of p53 and DNA content abnormalities in adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Cancer*. 1998; 77 (2): 277–286.
24. Tolbert D., Fenoglio-Preiser C., Noffsinger A., De Voe G., MacDonald J., Benedetti J., Stemmermann G.N. The relation of p53 gene mutations to gastric cancer subsite and phenotype. *Cancer Causes Control*. 1999 Jun; 10 (3): 227–31.
25. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61 (5): 759–767.
26. Busutil R.A., Zapparoli G.V., Haupt S., Fennell C., Wong S.Q., Pang J.M., Takeno E.A., Mitchell C., Di Costanzo N., Fox S., Haupt Y., Dobrovic A., Boussioutas A. Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget*. 2014 Dec 15; 5 (23): 12016–26.
27. Wade M., Li Y.C., Wahl G.M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2013 Feb; 13 (2): 83–96. doi: 10.1038/nrc3430.
28. Xiang B., Mi Y., Li T.F., Liu P.F. Updated Meta-analysis of the TP53 Arg72Pro Polymorphism and Gastric Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13 (5): 1787–91.
29. De Feo E., Persiani R., La Greca A., Amore R., Arzani D., Rauesi S., D'Ugo D., Magistrelli P., van Duijn C.M., Ricciardi G., Boccia S. A case-control study on the effect of p53 and p73 gene polymorphisms on gastric cancer risk and progression. *Mutat Res*. 2009 Apr 30; 675 (1–2): 60–5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.009.
30. Wu M.T., Chen M.C., Wu D.C. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett*. 2004 Mar 8; 205 (1): 61–8. doi: 10.1016/j.canlet.2003.11.026.
31. Sul J., Yu G.P., Lu Q.Y., Lu M.L., Setiawan V.W., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Mu L., Cai L., Kurtz R.C., Zhang Z.F. P53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. *Cancer Lett*. 2006 Jul 18; 238 (2): 210–23. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.004.
32. Belyavskaya V.A., Vardosanidze V.K., Smirnova O.Yu. Genetic status of p53 in stomach cancer: somatic mutations and polymorphism of the 72 codon. *BABiM*. 2006; 141 (2): 205–209. [in Russian]
33. Belyavskaya V.A., Smetannikova N.A., Smetannikova M.A. Finding the genes of «strength» and «frailty»: the role of polymorphism of some key genes of immunological homeostasis in the development of pathologies that reduce the duration of life. *Molecular medicine*. 2005; 3: 55–60. [in Russian]
34. Ivanoshchuk D.E., Mikhaylova S.V., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Romashchenko A.G. Polymorphism of the genes ccr5, ccr2, apoe, p53, itgb3 and hfe in long-livers Western Siberia. *Successes gerontology*. 2012; 25 (3): 394–397. [in Russian]
35. Pérez-Pérez G.I., Bosques-Padilla F.J., Crosatti M.L., Tijerina-Menchaca R., Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan; 40 (1): 56–60.
36. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64 (9): 1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
37. Begnami M.D., Fregnani J.H., Nonogaki S., Soares F.A. Evaluation of cell cycle protein expression in gastric cancer: cyclin B1 expression and its prognostic implication. *Hum Pathol*. 2010 Aug; 41 (8): 1120–7. doi: 10.1016/j.humpath.2010.01.007.
38. Gonçalves A.R., Carneiro A.J., Martins I., de Faria P.A., Ferreira M.A., de Mello E.L., Fogaça H.S., Elia C.C., de Souza H.S. Prognostic significance of p53 protein expression in early gastric cancer. *Pathol Oncol Res*. 2011 Jun; 17 (2): 349–55. doi: 10.1007/s12253-010-9333-z.
39. Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Dema A., Cornianu M., Lazăr E., Goldiș A., Rațiu I., Vernic C. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J Morphol Embryol*. 2010; 51: 249–57.

Received 31.03.18

Accepted 15.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Belkovets, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Gastroenterology, Head of Clinic of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: belkovets@gmx.de.

Svetlana A. Kurilovich, MD, Professor, Head of Gastroenterology Laboratory of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: kurilovich@yandex.ru.

Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Head of Laboratory of Molecular and Genetic Researches of Therapeutic Diseases, IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: medik11@mail.ru.

Yulia I. Ragino, MD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Researches, IIPM Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: ragino@mail.ru.

Lilia V. Scherbakova, Leading Researcher, Laboratory of Population, Preventive Researches of Therapeutic and Endocrine Diseases, IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: 9584792@mail.ru.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of the Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. ResearcherID: C-9259-2012. ORCID: 0000-0001-7234-4708. AuthorID (Scopus): 6602197938.

Nadezhda V. Cherdyntseva, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Deputy Director for Science, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. ResearcherID: C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-9013. AuthorID (Scopus): 6603911744.

Marina V. Parulikova, MD, Head of Gastroenterological Department, Railroad Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia). E-mail: natandrcard@mail.ru.

Michail I. Voevoda, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: mvoevoda@ya.ru.

The authors declare that they have no conflict of interest

The study was carried out in the framework of the State Program № 0324-2018-0002. Part of the work is supported within the framework of the program of competitiveness of Tomsk State University.

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57

УДК: 616.31-006.04-089.844

Для цитирования: Саприна О.А., Азизян Р.И., Бржезовский В.Ж., Мудунов А.М., Романов И.С., Аллаhverдиева Г.Ф., Алиева С.Б., Ломая М.В. Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 51–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57.

For citation: Saprina O.A., Azizyan R.I., Brzhezovsky V.Zh., Mudunov A.M., Romanov I.S., Allakhverdiyeva G.F., Alieva S.B., Lomaya M.V. The use of the submental flap in reconstruction of head and neck defects. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 51–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБМЕНТАЛЬНОГО ЛОСКУТА В РЕКОНСТРУКЦИИ ДЕФЕКТОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

**О.А. Саприна¹, Р.И. Азизян¹, В.Ж. Бржезовский¹, А.М. Мудунов^{1,2},
И.С. Романов¹, Г.Ф. Аллаhverдиева¹, С.Б. Алиева¹, М.В. Ломая^{1,2}**

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

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: isabekian@mail.ru¹

ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова»,
г. Москва, Россия²

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: marine16-10@yandex.ru²

Аннотация

Реконструкция дефектов головы и шеи при злокачественных опухолях – довольно сложный раздел онкологии и требует от специалистов владения различными методами пластического замещения дефекта. Выбор метода реконструкции зависит от размера, локализации, состава дефекта, возраста, сопутствующей патологии, прогноза заболевания, предпочтений хирурга и пациента. В арсенале хирурга довольно обширный выбор пластического материала – от свободного расщепленного до сложных по составу ревааскуляризованных лоскутов. Микрохирургия явилась революционным методом в лечении больных со сложными дефектами головы и шеи и на сегодняшний день занимает лидирующую позицию в хирургии головы и шеи. Однако использование данной методики имеет свои особенности и возможно не у всех категорий больных. Продолжается поиск новых методов реконструкции с целью улучшения функциональных и эстетических результатов, снижения травматичности без ущерба для онкологической радикальности. В статье представлен анализ 36 клинических случаев с использованием относительно нового пластического материала – субментального лоскута. Применение данного лоскута возможно для замещения средних и больших мягкотканых дефектов кожи орофарингальной области, а в ряде случаев имеет место в комбинированной пластике дефекта. Забор трансплантата является нетрудоемким, выполняется из разреза на шее, который требуется для выполнения шейной диссекции. Частота тотальных и краевых некрозов трансплантатов имеет место в небольшом проценте случаев и была следствием нарушения техники выкраивания. Полученные непосредственные и отдаленные результаты свидетельствуют об отсутствии ухудшения онкологических результатов у отобранной группы пациентов.

Ключевые слова: хирургическое лечение, реконструкция дефектов челюстно-лицевой зоны, подбородочный лоскут, субментальный лоскут, регионарный лоскут, злокачественные опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак.

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 7-е место в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире [1]. Несмотря на то, что указанные новообразования можно отнести к опухолям визуальной локализации, выявляемость на ранних стадиях сохраняется на низком уровне. До 65,4 % больных поступают в специализированные учреждения с местнораспространенным процессом, что приводит к высокой

смертности на первом году с момента постановки диагноза [2].

Ввиду распространенности опухолевого процесса и с учетом сложной анатомии этой зоны выполняются расширенно-комбинированные операции. Хирургические вмешательства такого объема приводят к обширным дефектам и нарушениям ряда жизненно важных функций, в частности акта глотания, жевания, речи, дыхания, что делает

невозможным адекватную реабилитацию. На более ранних этапах развития хирургии головы и шеи выполнялась отсроченная реконструкция, однако сейчас предпочтение отдается одномоментной пластике, что улучшает функциональные и эстетические результаты. Реконструктивная хирургия головы и шеи насчитывает не одно столетие. В частности, методика формирования носогубного кожно-жирового лоскута описана Диффенбахом в середине XIX века, «филатовский» стебель – в начале XX века. В течение длительного времени продолжался поиск новых методов, и к середине XX столетия в арсенале у хирургов был довольно обширный выбор регионарных лоскутов. Революционным методом в восстановлении дефектов явилась микрохирургия, которая позволяет выполнять сложные реконструкции с хорошими функциональными и эстетическими результатами. На современном этапе владение микрохирургической реконструкцией является обязательным условием работы в хирургии головы и шеи.

Для реконструкции мягкотканых дефектов чаще всего применяются реваскуляризованные кожно-фасциальные лоскуты, которые используют для замещения средних и больших дефектов [3, 4]. Однако их применение имеет свои особенности. Необходимы определенные хирургические навыки, техническое обеспечение, при таком типе пластики увеличивается продолжительность операции по сравнению с использованием регионарных лоскутов. Например, лучевой лоскут является идеальным материалом для реконструкции ввиду относительно простого выкраивания, довольно длинной сосудистой ножки, достаточно большого диаметра вен, тонким, пластичным, с возможностью различного дизайна, однако в донорской зоне образуются выраженные косметические дефекты [5]. При применении методики регионарных лоскутов в большинстве случаев формируется кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы, который позволяет замещать довольно разнообразные по составу и форме дефекты. Однако при использовании данного лоскута возникают выраженная деформация молочной железы у женщин, нарушения двигательной функции верхней конечности, имеются ограничения у пациентов с избыточной массой тела, кроме того, из-за массивности лоскута возникают сложности в реабилитации, что зачастую требует хирургической коррекции.

В связи с вышеперечисленным продолжается поиск новых методов реконструкции с целью улучшения функциональных результатов, снижения травматичности без ущерба для онкологической радикальности. В литературе довольно активно обсуждается вопрос о реконструкции дефектов подподбородочным лоскутом. В публикациях можно встретить несколько вариантов названий этого лоскута, часть авторов считают его кожно-

фасциальным, другие, учитывая, что в лоскут забирается часть мышцы, называют его кожно-мышечно-фасциальным. Методика была описана D. Martin et al. (1993) [6]. Кровоснабжение лоскута подразделяется на ортоградное и ретроградное, в нем участвуют подподбородочные артерии и вены, а также ветви лицевых сосудов [7]. Этот лоскут имеет ряд преимуществ по сравнению со свободными трансплантатами, к которым относятся легкость и простота забора, отсутствие дефекта донорского места, широкая дуга вращения, осевое кровоснабжение, близость к полости рта и возможность создания лоскута различной толщины и размера [8, 9]. Забор лоскута является этапом шейной лимфодиссекции, что не требует дополнительных разрезов на коже. Лоскут используется для замещения дефектов полости рта, кожи лица, ротоглотки и закрытия глоточных свищей [10–12].

Место данной методики при комбинированной пластике дефекта, возникающего при сегментарной резекции челюсти, еще не определено, однако в мировой литературе имеются единичные публикации, посвященные подобному клиническому опыту [13]. При этом частота осложнений, связанная с нарушением кровоснабжения, варьирует в довольно широком диапазоне – от 5,7 до 20 %. В исследовании T.L. Chow et al. [14] сообщено о двух частичных некрозах из 10 случаев. В 2014 г. были представлены результаты лечения 35 пациентов. В 2 (5,7 %) случаях возник некроз перемещенного лоскута [15]. В литературе обсуждается вопрос о влиянии предоперационной лучевой терапии на жизнеспособность лоскута. Отмечено, что частота некрозов выше у больных, получавших предоперационное облучение [16], однако авторы связывают это больше с техническими сложностями при выделении сосудистой ножки. Кроме осложнений, связанных с нарушением кровоснабжения лоскута, также возможно развитие паралича маргинальной ветви лицевого нерва, которое встречается в 0–17 %.

Ввиду довольно агрессивного течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а именно высокого риска регионарного метастазирования, имеются неоднозначные оценки онкологических результатов при использовании подподбородочного лоскута [14, 17, 18]. Опасения связаны с возможностью реализации метастазов в лимфатических узлах, которые перемещаются вместе с клетчаткой вокруг сосудистой ножки перемещенного лоскута. Однако, по данным A. Auman et al. [13], ни у одного из 21 пациента не было рецидива в области перемещенного лоскута. Отсутствие отрицательного влияния на онкологические результаты при использовании подподбородочного лоскута подтверждается и в других публикациях [17, 18]. Большинство авторов рекомендуют использовать данный вариант пластики у пациентов без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения подподбородочного лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи.

Материал и методы

С учетом накопленного опыта в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина мы провели анализ 36 клинических случаев с применением подподбородочного лоскута. Оценивались такие показатели, как жизнеспособность лоскута, осложнения, функциональные и эстетические результаты, локорегионарный контроль. Учитывая ранее опубликованную статью, где подробно описывается техника забора лоскута [2], в данной статье не будет освещен этот аспект.

В период с февраля 2015 г. по август 2017 г. было выполнено 36 хирургических вмешательств с применением субментального лоскута. В плане комбинированного или комплексного лечения на первом этапе выполнялось хирургическое лечение. Среди больных преобладали пациенты мужского пола (27 мужчин и 9 женщин). Средний возраст составил 56 лет (35–78 лет). У 36 пациентов был морфологически верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта различной степени дифференцировки. По поводу рецидива заболевания лечение получили 5 больных, в 31 случае пациенты ранее не получали специального лечения.

Одинаково часто был диагностирован рак слизистой оболочки дна полости рта и языка – по 39 %, поражение щеки отмечено в 14 %, в 8 % случаев опухоль локализовалась в области альвеолярного края нижней челюсти (табл. 1). Первичные опухоли соответствовали символу T1 в 2, T2 – в 21, T3 – в 7, T4 – в 1 наблюдении; рецидивы pT2 – в 2, pT3 – в 3 случаях. У большинства первичных пациентов отсутствовали регионарные метастазы (71 %). В табл. 2 представлено распределение больных в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра. У 3 больных с рецидивом заболевания были диагностированы регионарные метастазы. У пациентов с регионарными метастазами забор лоскута осуществлялся с контралатеральной стороны с целью предотвращения возможного перемещения клетчатки вдоль сосудистой ножки. Отдаленные метастазы не были диагностированы ни у одного пациента.

В зависимости от локализации первичной опухоли выполнялись операции различного типа (резекция языка, тканей дна полости рта, щеки, краевая и сегментарная резекция нижней челюсти) и объема лимфодиссекции (ипсилатеральная и билатеральная). В группе больных с N0 выполнялись супраомохиоидальные лимфодиссекции. При наличии регионарных метастазов на стороне поражения выполнялись модифицированные радикальные лимфодиссекции. При срединной локализации первичной опухоли или распространении

Таблица 1

Локализация опухоли

Локализация опухоли	Количество больных (n=36)
Слизистая дна полости рта	14 (39 %)
Язык	14 (39 %)
Альвеолярный край нижней челюсти	3 (8 %)
Слизистая щеки	5 (14 %)

за среднюю линию выполняли билатеральные лимфодиссекции (n=11).

Результаты и обсуждение

Послеоперационный период осложнился развитием тотального некроза лоскутов у 3 (8,3 %) пациентов, краевого – у 1 (2,7 %). Повторная операция потребовалась одному пациенту и заключалась в удалении трансплантата с реконструктивной пластиной с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. В трех случаях заживление происходило вторичным натяжением, без формирования оростом, удаление носопищеводного зонда и деканюляция осуществлялись в более поздние сроки. У двух больных с тотальным некрозом операции предшествовала лучевая терапия в радикальной дозе, при этом интраоперационно были отмечены технические сложности при выделении сосудистой ножки лоскута из-за фиброза тканей, что могло также явиться причиной нарушения питания лоскута. Однако при ретроспективном анализе нами был выявлен ряд хирургических неточностей в этой группе при выкраивании, ротации и фиксации лоскутов, что, скорее всего, явилось пусковым звеном в нарушении кровоснабжения трансплантатов. У 31 (86 %) пациента заживление в полости рта происходило первичным натяжением, самостоятельное питание восстановлено на 8–12-е сут, деканюляция произведена на 10–14-е сут послеоперационного периода. Полученные данные свидетельствуют об устойчивой анатомии сосудистой ножки лоскута, достаточной простоте выкраивания, хорошем диаметре питающих сосудов, обеспечивающих адекватную васкуляризацию и достаточную длину сосудистой ножки, которая позволяет перемещать лоскут. Паралич мандибулярной ветви лицевого нерва был отмечен у 6 (17 %) больных, что обусловлено особенностями выкраивания лоскута. В послеоперационном периоде 29 пациентам была проведена дистанционная лучевая или химиолучевая терапия, РОД 2 Гр, СОД 50–60 Гр (в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных гистологических признаков). Два пациента отказались от адъювантного лечения, в 5 случаях возможности назначения лучевой терапии были исчерпаны.

Несмотря на то, что данный вид пластического материала применяется в клинике с февраля 2015 г.

Таблица 2

Распределение больных по распространенности опухоли согласно классификации TNM

Распространенность процесса	N0	N1	N2A	N2B	N2C
T1	2				
T2	14		2	2	1
T3	4	1		2	
T4				1	
ВСЕГО	20	1	2	5	1

Таблица 3

Характеристики случаев послеоперационных рецидивов

Пол	Т/рТ	N	Неблагоприятные гистологические признаки	ЛТ	Р	РМ
Жен	T3	N26	Периневральный рост	+	+	+
Жен	T2	N26	Экстракапсулярный рост	+	+	+
Муж	T2	N0	Ближайший край резекции – 1 мм	+	+	–
Муж	T2	N0	–	–	+	+
Муж	T2	N0	–	–	+	+
Муж	pT2		Инвазия в жировую клетчатку	+	+	–
Муж	pT3	+	Инвазия в надкостницу	–	+	–
Муж	pT2	+	Экстракапсулярный рост, сосудистая инвазия	–	+	–

Примечание: ЛТ – лучевая терапия, Р – рецидив, РМ – регионарные метастазы.

и прослеженность пациентов составила от 2 до 32 мес, мы считаем необходимым представить предварительные онкологические результаты. С учетом дискуссий относительно возможности прогрессирования заболевания путем метастатического поражения лимфатических узлов в области сосудистой ножки и недостаточной диссекции этой зоны был проведен отдельный анализ при реализации метастазов на стороне забора и в толще перемещенного лоскута. Больные с наличием рецидива первичной опухоли вне лоскута и контралатеральных метастазов были отнесены в отдельную группу.

Рецидивы первичной опухоли были выявлены у 8 (22,2 %) пациентов, при этом у 3 (8,3 %) больных диагностированы регионарные метастазы на стороне забора лоскута, у 1 (2,8 %) – контралатеральное поражение (табл. 3). У 1 (2,8 %) пациентки контралатеральный метастаз был выявлен во время лучевой терапии, что обусловлено гиподиагностикой. Следует отметить, что двое первичных пациентов из этой группы не получили рекомендованную адъювантную лучевую терапию, что, вероятнее всего, послужило причиной прогрессирования. У 2 (5,6 %) пациенток распространенность регионарных метастазов соответствовала символу N26 с неблагоприятными гистологическими признаками (периневральный и экстракапсулярный рост). Продолженный рост опухоли был диагностирован у пациента с диагнозом рак слизистой оболочки щеки T2N0M0 ввиду выполненной условно-радикальной операции (ближайший край резекции 1 мм).

При анализе случаев прогрессирования у больных, оперированных по поводу рецидивной

опухоли, во всех 3 (8,3 %) случаях отмечался довольно большой размер новообразования, а также присутствовали неблагоприятные гистологические признаки (экстракапсулярное распространение, инвазия в клетчатку, надкостницу).

Анализ материала не выявил ухудшения онкологических результатов. Однако, принимая во внимание прогрессирование в группе больных с множественными метастазами в лимфатических узлах шеи, мы считаем, что у данной категории существует повышенный риск прогрессирования и требуется выкраивание лоскута с контралатеральной стороны.

На основании полученных данных можно заключить, что применение лоскута возможно для замещения средних и больших мягкотканых дефектов кожи орофарингальной области, а в ряде случаев – при комбинированной пластике операционного дефекта. Забор трансплантата является нетрудоемким, выполняется из разреза на шее, который делается для выполнения шейной диссекции. В связи с тем, что этап выкраивания трансплантата является этапом шейной диссекции, время хирургического вмешательства увеличивалось незначительно, что является немаловажным фактором для пациентов с сопутствующей патологией. Частота тотальных и краевых некрозов трансплантатов невелика, осложнение являлось следствием нарушения техники формирования пластического лоскута. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ухудшения онкологических результатов у отобранной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения: 13.01.2016).
2. Саприна О.А., Кротов М.А., Лома М.В. Применение подподбородочного лоскута в замещении дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (2): 56–62. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2.
3. Gender E.M. Reconstruction of the Head and Neck. New York: Thieme, 2012. 1–26.
4. Shah J.P., Patel S.G., Singh B. Head and Neck. Surgery and oncology. Edinburg: Mosby, 2003. 173–235; 589–633.
5. Neligan P.C., Wei Fu-Chan. Microsurgical reconstruction of the head and neck, QMP. St.Louis, 2010. 591–613.
6. Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., Le Gaillard P., Peri G. The submental island flap: a new donorsite. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. Plast Reconstr Surg. 1993; 92 (5): 867–873.
7. Chen W.L., Li J.S., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang J.U., Zhang B. Two submental island flaps for reconstructing oral and maxillofacial defects following cancer ablation. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66 (6): 1145–1156. doi: 10.1016/j.joms.2007.09.023.
8. Pappas-Politis E., Driscoll D.C., Pierpont Y.N., Albear P.R., Carter W.L., Gould L.J. Treatment of eccrine carcinoma of the chin via submental island flap. Eplasty. 2010; 10. e27.
9. Tassinari J., Orlandino G., Fabrizio T., Calabrese L. Submental flap in facial reconstructive surgery: Long-term casuistry revision. Plast Reconstr Surg. 2010; 126 (3): 139e–140e. doi:10.1097/PRS.0b013e3181e3b570.
10. Demir Z., Velidedeoglu H., Celebioglu S. Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap. Plast Reconstr Surg. 2005; 115 (1): 38–44.
11. You Y.H., Chen W.L., Wang Y.P., Liang J. The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2010; 109 (6): e12–16. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004.
12. Zhang B., Wang J.G., Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q. Reverse facial-submental artery island flap for reconstruction of oropharyngeal defects following middle and advanced-stage carcinoma ablation. Br J Oral Maxillofac Surg. 2011 Apr; 49 (3): 194–7. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.04.009.
13. Ayman A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A., Rifaat M.A., Zayed S.B. The submental flap for oral cavity reconstruction: Extended indication and technical refinements. Head Neck Oncol. 2011 Dec 20; 3: 51. doi: 10.1186/1758-3284-3-51.
14. Chow T.L., Chan T.T., Chow T.K., Fung S.C., Lam S.H. Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer. Plast Reconstr Surg. 2007 Aug; 120 (2): 431–6.
15. Safdar J., Liu F.Y., Moosa Y., Xu Z.F., Li Z.N., Sun C.F. Submental versus platysma flap for the reconstruction of complex facial defects following resection of head and neck tumors. Pak J Med Sci. 2014 Jul; 30 (4): 739–44.
16. Taghinia A.H., Movassaghi K.D., Wang A.X., Pribaz J.J. Reconstruction of the Upper Aerodigestive Tract with the Submental Artery Flap. Plast Reconstr Surg. 2009 Feb; 123 (2): 562–70. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181977fe4.
17. Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenotre P., Martinot-Duquennoy V., Pellerin P. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65 (5): 863–869.
18. Pistre V., Pelissier P., Martin D., Lim A., Baudet J. Ten years of experience with the submental flap. Plast Reconstr Surg. 2001 Nov; 108 (6): 1576–81.

Поступила 9.04.18

Принята в печать 5.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саприна Оксана Александровна, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического отделения № 4 опухолей головы и шеи, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: isabekian@mail.ru. SPIN-код: 7819-9917. AuthorID (РИНЦ): 555604.

Азизян Рубен Ильич, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 4 опухолей головы и шеи, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: rubenazizian@gmail.com. AuthorID (РИНЦ): 255639.

Бржезовский Виталий Жаннович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 4 опухолей головы и шеи, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: vbr1980@yandex.ru. AuthorID (РИНЦ): 130308.

Мудунов Али Мурадович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: mudunov@hnonco.ru. SPIN-код: 3516-6616, AuthorID (РИНЦ): 864271.

Романов Илья Станиславович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: drromanov@mail.ru. SPIN-код: 5722-9902. AuthorID (РИНЦ): 643290.

Аллахвердиева Гонча Фаридовна, кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: goncha06@gambler.ru.

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

Лома Марина Валерьяновна, врач-онколог, старший лаборант кафедры онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: marine16-10@yandex.ru. SPIN-код: 8213-1313. AuthorID (РИНЦ): 866317.

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

THE USE OF THE SUBMENTAL FLAP IN RECONSTRUCTION OF HEAD AND NECK DEFECTS

O.A. Saprina¹, R.I. Azizyan¹, V.Zh. Brzhezovsky¹, A.M. Mudunov^{1,2},
I.S. Romanov¹, G.F. Allakhverdiyeva¹, S.B. Alieva¹, M.V. Lomaya^{1,2}

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

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

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

2/8, Trubetskaya Str., 119991-Moscow, Russia. E-mail: marine16-10@yandex.ru²

Abstract

Reconstruction of head and neck defects after surgery for cancer remains challenging. The choice of the reconstruction technique depends on the tumor size and localization, type of the defect, patient's age, concomitant diseases, and disease prognosis. Surgeons have currently a broad range of material for reconstructive surgery, from free flaps to revascularized flaps. Microsurgical reconstruction has made a revolution in treatment of patients with complex head and neck defects. However, the use of this technique may not be advisable for some patients. The search for new techniques is needed to improve functional and aesthetic results and reduce traumatism without compromising oncologic outcomes. Thirty-six patients underwent surgery with reconstruction using the submental island flap, a new alternative in the reconstruction of various head and neck defects. The graft was taken after making a neck incision for neck lymph node dissection. A few patients develop total and marginal necrosis of the graft. Short- and long-term results showed no worsening of oncologic outcomes in the selected group of patients.

Key words: surgical treatment, reconstruction of maxillofacial defects, submental flap, regional flap, head and neck cancer, squamous cell carcinoma.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. URL: <http://globocan.iarc.fr> (cited: 13.01.2016).
2. Saprina O.A., Kropotov M.A., Lomaya M.V. Application of the submental flap for repair of oral defects in patients with oral cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (2): 56–62. doi: <http://dx.doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2>. [in Russian]
3. Gender E.M. *Reconstruction of the Head and Neck*. New York: Thieme, 2012. 1–26.
4. Shah J.P., Patel S.G., Singh B. *Head and Neck. Surgery and oncology*. Edinburg: Mosby, 2003. 173–235; 589–633.
5. Neligan P.C., Wei Fu-Chan. Microsurgical reconstruction of the head and neck, QMP. St.Louis, 2010. 591–613.
6. Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., Le Gaillard P., Peri G. The submental island flap: a new donorsite. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92 (5): 867–873.
7. Chen W.L., Li J.S., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang J.U., Zhang B. Two submental island flaps for reconstructing oral and maxillofacial defects following cancer ablation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66 (6): 1145–1156. doi: 10.1016/j.joms.2007.09.023.
8. Pappas-Politis E., Driscoll D.C., Pierpont Y.N., Albear P.R., Carter W.L., Gould L.J. Treatment of eccrine carcinoma of the chin via submental island flap. *Eplasty*. 2010; 10. e27.
9. Tassinari J., Orlandino G., Fabrizio T., Calabrese L. Submental flap in facial reconstructive surgery: Long-term casuistry revision. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126 (3): 139e–140e. doi:10.1097/PRS.0b013e3181e3b570.
10. Demir Z., Velidedeoglu H., Celebioglu S. Repair of pharyngocutaneous fistulas with the submental artery island flap. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115 (1): 38–44.
11. You Y.H., Chen W.L., Wang Y.P., Liang J. The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2010; 109 (6): e12–16. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004.
12. Zhang B., Wang J.G., Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q. Reverse facial-submental artery island flap for reconstruction of oropharyngeal defects following middle and advanced-stage carcinoma ablation. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Apr; 49 (3): 194–7. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.04.009.
13. Ayman A.A., Sakkary M.A., Khalil A.A., Rifaat M.A., Zayed S.B. The submental flap for oral cavity reconstruction: Extended indication and technical refinements. *Head Neck Oncol*. 2011 Dec 20; 3: 51. doi: 10.1186/1758-3284-3-51.
14. Chow T.L., Chan T.T., Chow T.K., Fung S.C., Lam S.H. Reconstruction with submental flap for aggressive orofacial cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Aug; 120 (2): 431–6.
15. Safdar J., Liu F.Y., Moosa Y., Xu Z.F., Li Z.N., Sun C.F. Submental versus platysma flap for the reconstruction of complex facial defects following resection of head and neck tumors. *Pak J Med Sci*. 2014 Jul; 30 (4): 739–44.
16. Taghinia A.H., Movassaghi K.D., Wang A.X., Pribaz J.J. Reconstruction of the Upper Aerodigestive Tract with the Submental Artery Flap. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Feb; 123 (2): 562–70. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181977fe4.
17. Abouchadi A., Capon-Degardin N., Patenotre P., Martinot-Duquennoy V., Pellerin P. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65 (5): 863–869.
18. Pistre V., Pelissier P., Martin D., Lim A., Baudet J. Ten years of experience with the submental flap. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Nov; 108 (6): 1576–81.

Received 9.04.18

Accepted 5.05.18

ABOUT THE AUTHORS

Oxana A. Saprina, MD, PhD, Physician, Surgery Department No. 4, Tumors of the Head and Neck, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: isabekian@mail.ru.

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

Vitaly Zh. Brzhezovsky, MD, DSc, Leading Researcher, Surgery Department No. 4, Tumors of the Head and Neck, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: vbr1980@yandex.ru.

Ali M. Mudunov, MD, DSc, Head of Department Surgery No. 11, Tumors of the Upper Respiratory-Digestive Tracts, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mudunov@hnonco.ru. SPIN-код: 3516-6616.

Ilya S. Romanov, MD, DSc, Senior Researcher, Department Surgery No. 11, Tumors of the Upper Respiratory-Digestive Tracts, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: drromanov@mail.ru.

Goncha F. Allakhverdieva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasonic Diagnostics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: goncha06@rambler.ru

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

Marina V. Lomaya, MD, Physician, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: marine16-10@yandex.ru.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Радостев С.И., Мориков Д.Д., Расулов Р.И., Ушакова И.В., Медведников А.А., Захаров А.Г., Демонов Р.Н., Гладкова О.В., Чернорубашкина Н.М. Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 58–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.

For citation: Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Radostev S.I., Morikov D.D., Rasulov R.I., Ushakova I.V., Medvednikov A.A., Zaharov A.G., Demonov R.N., Gladkova O.V., Chernorubashkina N.M. Experience in applying the technology of cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 58–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ С МЕТОДОМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**А.В. Шелехов^{1,2}, В.В. Дворниченко^{1,2}, С.И. Радостев¹, Д.Д. Мориков¹,
Р.И. Расулов¹, И.В. Ушакова¹, А.А. Медведников¹, А.Г. Захаров¹,
Р.Н. Демонов¹, О.В. Гладкова¹, Н.М. Чернорубашкина¹**

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия¹

664042, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. E-mail: avshirkru@yandex.ru¹

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия²

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com²

Аннотация

Представлен первый опыт применения технологии циторедуктивной хирургии и технологии интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (ГИИХ) в практике работы Иркутского онкологического диспансера. Пациентки с диагнозом рак яичников были разделены на 2 группы: 1-я – 15 больных, подвергшихся циторедуктивной операции, 2-я – 17 пациенток, которым выполнен аналогичный объем операции и проведена процедура ГИИХ. Обязательным условием отбора в исследование являлось наличие верифицированного канцероматозного поражения брюшины, резектабельный процесс, общий статус больных. При первичном анализе этих групп в расчет брались временные показатели (период до операции, продолжительность операции, послеоперационный койко-день), а также наличие и характер осложнений в послеоперационном периоде. Дано полное последовательное описание методики проведения процедуры ГИИХ на аппарате Performer HT® [RAND, Medolla (MO), Italy]. Исследование носит проспективный характер, наблюдение за исследуемыми группами продолжается. Ожидаемыми результатами будет значимое расхождение общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах.

Ключевые слова: ГИИХ, циторедуктивные операции, канцероматоз брюшины, рак яичников.

Актуальность распространенности запущенных форм рака не может остаться без внимания. Огромную когорту больных составляют пациенты с перитонеальным канцероматозом различных нозологических групп. Так, рак яичников (РЯ) занимает 5-е место в структуре онкологической смертности у женщин, летальность при этом заболевании на первом году после установления диагноза составляет 35 %. В 75 % случаев диагностируется РЯ III стадии у больных молодого возраста.

Стандартом хирургического лечения рака яичников является выполнение экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника [1].

Данный объем вмешательства является приемлемым при РЯ I–II стадий, однако в большинстве случаев лечению подлежат пациентки с III стадией заболевания, когда экстирпация матки и резекция большого сальника не может являться адекватной хирургической опцией. Более того, по данным Европейской группы по изучению рака яичников, у 24 % пациенток в сроки от 2 до 6 мес после первичной операции по поводу РЯ I–II стадий обнаруживается рецидив, что свидетельствует о сложности корректной установки стадии заболевания и, как следствие, адекватного объема операции. Все большее количество хирургов-онкологов

склоняется к выбору оперативной тактики в пользу выполнения максимально возможного циторедуктивного вмешательства с удалением всех визуально определяемых очагов опухолевого отсева (максимально допустимый размер остаточной опухоли принято считать не более 0,1 см) [2]. По данным ряда авторов, более 23 % больных РЯ III–IV стадии могут быть прооперированы без остаточной опухоли, что качественным образом влияет на общую продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость [3].

Цель – внедрение в практику ГБУЗ ООД г. Иркутска циторедуктивных оперативных пособий с интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапией (ГИИХ) у больных с перитонеальным канцероматозом как следствием распространенности первичного рака яичников или при рецидиве заболевания.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ ООД г. Иркутска, в период с 2016 по 2018 г. Было сформировано 2 группы больных раком яичников:

- первая – 15 женщин в возрасте от 29 до 79 лет (медиана – 53 года), подвергшихся циторедуктивной хирургии (ЦХ) после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии по схеме: доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 час в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² в/в в течение 2 ч, в 1-й день каждые 3 нед, через 21–28 дней выполнялось оперативное вмешательство;

- вторая – 17 пациенток, которым была выполнена циторедуктивная операция с технологией ГИИХ, в возрасте от 39 до 77 лет (медиана – 57 лет); далее спустя 21–28 дней выполнялось оперативное вмешательство.

Во всех случаях на дооперационном и интраоперационном этапе был диагностирован и гистологически верифицирован канцероматоз брюшной полости (париетальной и висцеральной брюшины).

При включении пациенток в исследование и для оценки возможности выполнения полной циторедуктивной операции проводилось определение общего соматического статуса (по шкалам ECOG/Карновского) и алиментарного статуса, а также наличия асцита и плеврита с цитологическим исследованием. Обязательным являлся анализ крови с определением онкомаркера СА-125, что позволяет оценить прогноз заболевания и контролировать процесс лечения. После выполнения необходимого перечня диагностических процедур (МСКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза; МРТ; ФГДС; ФКС; УЗС ОМТ) пациентки поступают на первый этап лечения – диагностическую лапароскопию для верификации процесса и определения уровня PCI. В некоторых случаях – при тяжелом состоянии больной, наличии выраженных сопутствующих заболеваний, а также при невозможности выполнения полной или

оптимальной циторедуктивной операции (при индексе перитонеального канцероматоза более 14) – на первом этапе предлагается до 3 курсов индукционной химиотерапии. В последующем при положительной динамике опухолевого процесса и определении его резектабельности выполняется оперативное пособие.

В обеих группах пациенткам установлен диагноз рак яичника IIIС стадии. Стадирование РЯ производилось по классификации FIGO, 2010 г. Объем циторедуктивного пособия являлся полным во всех случаях – макроскопически не определялось остаточных опухолевых узлов (согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, практическим рекомендациям RUSSCO). Лишь у 2 пациенток во второй группе, когда индекс перитонеального канцероматоза превышал 20, была выполнена циторедуктивная операция в оптимальном объеме.

Процедура ГИИХ осуществлялась на аппарате Performer HT® [RAND, Medolla (MO), Italy]. Особенностью данной системы является возможность постановки до 8 датчиков температурного контроля в различные локусы, возможность регулирования скорости потока, температуры раствора, а также изолированный контур с циркулирующей средой, что является большим преимуществом, поскольку не требует дополнительной обработки аппарата и предполагает возможность его непрерывного использования на нескольких процедурах. Помимо этого прибор оснащен 2 роликовыми насосами с датчиками давления в контуре, что обеспечивает гибкость в управлении и точную диагностику причины неполадки при манипуляции. Методика проведения процедуры заключается в подборе оптимального объема лаважной жидкости, а также в выборе и подсчете дозировки химиопрепарата [4]. Затем после осуществления оперативного объема производилась постановка дренажных систем: 2 дренажа по диафрагмальной поверхности (устанавливались на подачу раствора) и 2 дренажа в малый таз (устанавливались на аспирацию). На первых этапах осуществлялась постановка температурных зондов на вход и выход дренажной системы, 1 датчик устанавливался в брюшную полость, 1 датчик – в пищевод, но в связи с низкой информативностью изменения показателей последнего от его постановки мы отказались. После достижения необходимой температуры жидкости (~41,5–42°C) начинался процесс заполнения брюшной полости и проведение циркуляции раствора до достижения фазы «плато», на это требуется 15–30 мин в зависимости от роста-весовых показателей больной. Обязательным моментом интраоперационного пособия является дополнительный обогрев пациента воздушной пушкой при температуре 45 °С. После достижения заданной температуры производилось введение необходимой дозировки химиопрепарата в циркулирующую среду. Время

рабочей процедуры составляло 90 мин, скорость потока – 1000–1500 мл/мин. После окончания процедуры циркуляции производился забор раствора из полости живота без дополнительного омывания стерильными растворами. Дренажи устанавливались на сброс, в среднем на 4–6 дней. Установлено, что данный метод не приводит к увеличению частоты интра- и послеоперационных осложнений в сравнении с выполненным оперативным объемом [4]. Температурные режимы при ГИИХ варьировались в пределах 40,5–42,5°C согласно датчику, установленному в брюшной полости. Препараты выбора были обоснованы рядом исследований [5, 6], по данным которых при РЯ рекомендован цисплатин в дозе 75 мг/м² [7].

Результаты и обсуждение

В первой группе (ЦХ) по оценке эффективности проведенной химиотерапии, согласно системе RECIST 1.1, в 7 случаях отмечался частичный ответ (уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30 %); у 5 пациенток – стабилизация процесса (уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30 %); у 3 – явления прогрессирования (несмотря на это, индекс перитонеального канцероматоза позволял нам выполнить им необходимый объем операции). Период от начала неоадьювантной химиотерапии до операции в среднем составлял 16 нед (от 12 до 25 нед). У двух пациенток по окончании химиотерапии была выявлена лейкопения, что потребовало коррекции показателей крови и значимо удлиняло предоперационный период.

Проведение оперативного вмешательства в полном циторедуктивном объеме требует от хирургической бригады немалых временных затрат, что отражается на процессе реабилитации больных. При анализе полученных результатов установлено, что длительность операции в группе ЦХ в среднем составила 157,5 мин, против 470 мин – в группе ЦХ с ГИИХ. Продолжительность послеоперационного периода в группе ЦХ в среднем составила 12 койко-дней, в группе ЦХ с ГИИХ – 22 койко-дня. Обязательным условием для определения операбельности процесса является подсчет индекса PCI. Медиана интраоперационного PCI составила при ЦХ – 8,0; при ЦХ с ГИИХ – 11,5. Объем выполненных оперативных вмешательств в сравниваемых группах представлен в табл. 1.

Послеоперационные осложнения в группе ЦХ не отмечались. Напротив, в группе ЦХ с ГИИХ осложнения наблюдались у 4 больных: в 1 случае образовалась лизированная гематома в левом поддиафрагмальном пространстве, купированная адекватным дренированием; в 1 случае возникла панцитопения на фоне проведенной химиотерапии с развитием нефротоксичности; у 1 возрастной пациентки с сопутствующей кардиологической патологией в послеоперационном периоде раз-

Таблица 1
Объем выполненных операций в сравниваемых группах

Объем оперативного вмешательства	1-я группа, ЦХ (n=15)	2-я группа, ЦХ с ГИИХ (n=17)
Экстирпация матки с придатками	15	17
Оментэктомия	15	17
Перитонеумэктомия	15	17
Резекция прямой кишки	6	11
Резекция ободочной кишки	1	4
Резекция тонкой кишки	1	7
Резекция мочевого пузыря и мочеточника	2	2
Спленэктомия	1	3
Аппендэктомия	-	1

вился инфаркт миокарда (проведен весь комплекс лечебных мероприятий, после выписки больная направлена в кардиологический стационар); в 1 случае после проведенного вмешательства на фоне гипопротейнемии, кахексии наблюдалась несостоятельность швов кишечных анастомозов, что потребовало нескольких релапаротомий и, в конечном итоге, привело к смерти пациентки.

В дальнейшем все пациентки получают 4–6 курсов химиотерапии с динамическим контролем уровня онкомаркеров, а также МСКТ, МРТ, УЗИ. Первый контрольный осмотр проводится через 4 нед по окончании курса химиотерапии. В дальнейшем кратность обследования составляет 3 мес на протяжении первого года после окончания лечения, и в последующем – 1 раз в 4 мес, в течение 2 лет. Оценка состояния больных на апрель 2018 г. представлена в табл. 2. Мониторинг продолжается, в дальнейшем мы рассчитываем зарегистрировать расхождение показателей 1-, 3-, 5-летней безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах.

Заключение

Следует понимать, что воздействие на опухолевую массу только процедурой ГИИХ не является радикальным лечением. Эффективным является сочетание хирургического воздействия с этой процедурой. Циторедуктивная хирургия позволяет в большей степени уменьшить объем резистентной опухолевой массы со слабым кровотоком и свести его к минимуму (выполнение CC0-CC1 циторедуктивной операции, CC от англ. Completeness of Cyto-reduction)) [8] и провести первый курс лечебного воздействия химиопрепаратом на оставшиеся опухолевые клетки. Мы считаем, что лечение больных РЯ III–IV стадии путем циторедуктивной операции с применением ГИИХ является перспективным методом, который позволяет значительно сократить предоперационный период за счет исключения неоадьювантной химиотера-

Таблица 2
Состояние больных на апрель 2018 г.

Этап динамического наблюдения	1-я группа, ЦХ (n=15)	2-я группа, ЦХ с ГИИХ (n=16), 1 больная умерла в послеоперационной периоде
Получают химиотерапию	3	8
Наблюдаются	5	6
Выявлено прогрессирование	4	0
Не явились на прием	1	2
Умерли	2	0

пии и приступить к радикальному лечению сразу после постановки диагноза. Эффективность данной манипуляции достигается за счет сочетания многокомпонентной методики одновременного воздействия на опухоль с разных позиций. Это физические методы (хирургическое вмешательство), тепловое воздействие (гипертермия при ГИИХ) и введение цитостатиков. Кроме того, согласно гипотезе «ловушек опухолевых клеток» («tumor cell

entrapment»), сформулированной Р.Н. Sugarbaker, интраоперационный лаваж способствует механическому удалению опухолевых клеток и сгустков крови/фибрина из брюшной полости, поскольку выполнение столь травматичного оперативного объема непременно ведет к контаминации брюшной полости элементами опухоли.

Таким образом, нами представлен первый опыт применения технологии в нашей клинической практике. Наблюдение за группами больных продолжается, но уже можно отметить следующие моменты: циторедуктивная хирургия с ГИИХ должна отражать мультидисциплинарный подход к лечению с обязательным участием врачей разных специальностей, оно требует высокого профессионализма и понимания всего спектра физиологических процессов от анестезиологической бригады, обеспечивающей периоперативную поддержку. Мы планируем продолжать освоение данной методики, расширить зону применения этой технологии, внедрение собственных рекомендаций. Отдаленные результаты и заключение по клиническому сравнению показателей выживаемости в группах будут представлены позже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aebi S., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009 May; 20 Suppl 4: 21–3. doi: 10.1093/annonc/mdp117.
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли. 2017. 7 (3); 135–145.
3. Winter W.E. 3rd, Maxwell G.L., Tian C., Carlson J.W., Ozols R.F., Rose P.G., Markman M., Armstrong D.K., Muggia F., McGuire W.P.; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2007; 25: 3621–7.
4. Аманов С.Б., Шаназаров Н.А., Привалов А.В. Роль гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии в комплексном лечении рецидивов злокачественных новообразований и канцероматоза брюшной полости. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6: 661.

5. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (3): 388–393. doi: 10.17750/KMJ2016-388.

6. Покатаев И.А., Кормиш Н.Г., Михина З.П., Лактионов К.П., Курганова И.Н., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Современная концепция лечения рецидивов рака яичников. Опыт хирургии, лекарственного лечения, лучевой терапии. Вестник Московского онкологического общества. 2014; 1: 3–8.

7. Piso P., Dahlke M.-H., Loss M., Schlitt H.J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. World J Surg Oncol. 2004; 2: 21. doi:10.1186/1477-7819-2-21.

8. Dragula J., Konopacki A., Kwaśniewska M., Sokołowski R., Zukow W. The use of surgical cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of cancerous peritonitis in patients with gastric cancer or colon cancer. J Health Sci. 2013; 3 (9): 077–086.

Поступила 22.02.18
Принята в печать 30.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Иркутский областной онкологический диспансер; Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-код: 1429-3564.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Иркутский областной онкологический диспансер; Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

Радостев Сергей Иванович, врач-колопроктолог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: radosergey@yandex.ru. SPIN-код: 9585-3174.

Мориков Дмитрий Дмитриевич, врач-анестезиолог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Расулов Родион Исмаилович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: dvv@iood.ru.

Ушакова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: dvv@iood.ru.

Медведников Андрей Александрович, врач-колопроктолог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Захаров Антон Геннадьевич, врач-колопроктолог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Демонов Роман Николаевич, врач-гинеколог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Гладкова Ольга Владимировна, врач-гинеколог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Чернорубашкина Наталья Михайловна, врач-гинеколог, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

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

EXPERIENCE IN APPLYING THE TECHNOLOGY OF CYTOREDUCTIVE SURGERY WITH HYPERTHERMIC INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

A.V. Shelekhov^{1,2}, V.V. Dvornichenko^{1,2}, S.I. Radostev¹, D.D. Morikov¹, R.I. Rasulov¹, I.V. Ushakova¹, A.A. Medvednikov¹, A.G. Zaharov¹, R.N. Demonov¹, O.V. Gladkova¹, N.M. Chernorubashkina¹

Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia¹

32, Frunze Street, 664042-Irkutsk, Russia. E-mail: avshirkru@yandex.ru¹

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia²

1, Krasnogo Vosstaniya Street, 664003-Irkutsk, Russia. E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com²

Abstract

We present our experience in using cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer patients treated at Irkutsk Regional Cancer Center. All patients were divided into 2 groups. Group I consisted of 15 patients, who underwent cytoreductive surgery only. Group II comprised 17 patients, who underwent surgery and HIPEC. The main eligibility criteria for this study were verified peritoneal carcinomatosis and resectable ovarian cancer. The primary analysis of these groups included: preoperative period, length of operation, postoperative length of stay, and postoperative complications. The technique of performing HIPEC using Performer HT® (RAND, Medolla (MO), Italy) was completely described. Further study is required to estimate the difference in overall and disease-free survival between study groups.

Key words: HIPEC, cytoreductive surgery, peritoneal carcinomatosis, ovarian cancer.

REFERENCES

1. Aebi S., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009 May; 20 Suppl 4: 21–3. doi: 10.1093/annonc/mdp117.
2. Practical guidelines on the medicinal treatment of malignant tumors. Malignant tumors. 2017; 7 (3): 135–145. [in Russian]
3. Winter W.E. 3rd, Maxwell G.L., Tian C., Carlson J.W., Ozols R.F., Rose P.G., Markman M., Armstrong D.K., Muggia F., McGuire W.P.; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2007; 25: 3621–7.
4. Amanov S.B., Shanazarov N.A., Privalov A.V. The role of hyperthermic intraoperativ intraperitoneal chemoperfusion in treatment of malignant neoplasms and abdominal carcinomatosis. Modern Problems of Science and Education. 2013; 6: 661. [in Russian]

5. Savinova A.R., Gataullin I.G. Personalized approach to the ovarian cancer treatment. Kazan Medical Journal. 2016; 97 (3): 388–393. doi: 10.17750/KMJ2016-388. [in Russian]
6. Pokataev I., Kormosh Dr.N., Laktionov K.P., Mihina Z., Kurganova I., Tuliandina A., Tuliandin S. Current treatment options for patients with recurrent ovarian carcinoma. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2014; 1: 3–8. [in Russian]
7. Piso P., Dahlke M.-H., Loss M., Schlitt H.J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. World J Surg Oncol. 2004; 2: 21. doi: 10.1186/1477-7819-2-21.
8. Dragula J., Konopacki A., Kwaśniewska M., Sokołowski R., Zukow W. The use of surgical cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of cancerous peritonitis in patients with gastric cancer or colon cancer. J Health Sci. 2013; 3 (9): 077–086.

Received 22.02.18
Accepted 30.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Alexey V. Shelekhov, MD, DSc, Professor, Regional Cancer Center; Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: avshirkru@yandex.ru.

Viktoria V. Dvornichenko, MD, DSc, Professor, Regional Cancer Center; Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

Sergey I. Radostev, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: radosergey@yandex.ru.
Dmitriy D. Morikov, MD, Anesthesiologist, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.
Rodion I. Rasulov, MD, DSc, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: dvv@iiod.ru.
Irina V. Ushakova, MD, PhD, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: dvv@iiod.ru.
Andrey A. Medvednikov, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.
Anton G. Zaharov, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.
Roman N. Demonov, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.
Olga V. Gladkova, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.
Nayaliya M. Chernorubashkina, MD, Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

This study required no funding.
The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71.
For citation: Sycheva I. V. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71.

ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Сычева

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: innas57@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Лучевые повреждения органов малого таза (постлучевой ректит, цистит, уретрит) – частые осложнения после лучевой терапии рака предстательной железы. По данным различных авторов, частота поздних лучевых повреждений органов малого таза составляет до 30 %. Таким образом, часть больных, излеченных от злокачественного новообразования, приобретает новое заболевание, существенно снижающее качество жизни и требующее лечения. **Материал и методы.** Представлены результаты лечения 149 больных с поздним лучевым ректитом (проктитом), который развился после дистанционной лучевой терапии (n=106), брахитерапии (n=15) и сочетанной лучевой терапии (n=28) по поводу рака предстательной железы T1–3N0M0. Лучевое лечение у данных пациентов проводилось в различных учреждениях России и за рубежом. Все больные госпитализировались с лучевым проктитом II–IV степени и ремиссией рака предстательной железы. У 107 (72 %) пациентов ректиты сочетались с лучевыми повреждениями мочевыделительной системы. Нарушение потенции наблюдалось в 98 % случаев. Всем пациентам проводилось комплексное консервативное лечение. Больным с эрозивно-геморрагическим и геморрагическим ректитом и циститом выполнялось химическое прижигание 1–2,5 % водным раствором формальдегида. **Результаты.** Удовлетворительный эффект консервативной терапии лучевого ректита был получен у 141 (95 %) больного, при формировании ректо-везикального свища ввиду неэффективности лечения 8 (5 %) больным выполнена колостомия. Химическое прижигание слизистой мочевого пузыря и прямой кишки при эрозивно-геморрагическом и геморрагическом ректите и цистите эффективно и безопасно. Отмечено, что после сочетанной лучевой терапии (СЛТ) частота и степень выраженности постлучевых осложнений больше, чем при брахитерапии (БТ) и СЛТ, но это требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, лучевые повреждения, лучевой ректит (проктит), лучевой цистит, лучевой уретрит, ректо-везикальный свищ.

При лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ) в зону полей облучения могут попадать различные анатомические образования: мочевого пузыря, прямая кишка, внутритазовая клетчатка, сосудисто-нервные пучки и кости таза. Необходимо отметить, что изолированные поражения одного органа встречаются редко и в большинстве случаев они носят сочетанный характер [1–4]. Причиной развития лучевых повреждений являются ошибки при планировании и проведении лучевой терапии, когда применяются высокие разовые и суммарные дозы, превышающие толерантность здоровых тканей к ионизирующему излучению. Сложности дозиметрического планирования вызваны близким

расположением органов в малом тазу. Часто не учитываются особенности распределения дозы в сопряженных с злокачественным новообразованием органах, а также существует индивидуальная чувствительность тканей у больного к лучевой терапии [1, 2, 4, 6–18].

Факторами риска развития лучевых повреждений являются ранее перенесенные заболевания органов брюшной полости (дизентерия, брюшной тиф, хронический колит, холецистопанкреатит), мочевыводящих путей, а также хронические заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь) [4, 6, 9, 10, 16]. Известно, что лучевые повреждения у больных с хроническими

сопутствующими заболеваниями возникают чаще, чем у больных без патологии (70 против 18,1 %) [4, 9, 10]. Оперативное лечение до лучевой терапии и повторные облучения также являются неблагоприятными факторами.

Патофизиология лучевых повреждений заключается в том, что образуются свободные перекисные радикалы, что нарушает регенерацию поврежденных клеток. Нарушается микроциркуляция в сосудах слизистой органа, образуются тромбы в мелких сосудах, что приводит к участкам ишемии, эрозиям, язвам, а в дальнейшем возможно формирование свища. Развивается радиационно-индуцированный фиброз (РИФ), что приводит к тому, что стенки сосудов зажаты как бы в «каркасе» фиброза, становятся неэластичными, не спадаются при травматизации, клинически это проявляется в виде кровотечений, вплоть до профузных, трудно поддающихся лечению.

Большинство авторов местные лучевые повреждения подразделяют на ранние (лучевые реакции) и поздние. К ранним лучевым реакциям относятся патологические изменения, которые развиваются в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после ее завершения. Они носят функциональный характер и часто бывают обратимыми. Большинство из них купируются в течение ближайших 4 мес. Частота ранних лучевых повреждений составляет 69–84 % [3–10, 19].

Поздние лучевые повреждения формируются не ранее 3 мес после окончания лечения и, как правило, приобретают хроническое течение. В результате облучения рака предстательной железы появляются местные лучевые повреждения органов малого таза в 30 % случаев [1, 3–5]. Возникновение данной патологии в какой-то степени закономерно и связано с применением высоких суммарных доз облучения, необходимых для эрадикации опухоли. Важно, чтобы частота развития таких патологических изменений не превышала допустимого 5 % уровня, определенного рекомендациями ВОЗ. При этом не должно быть тяжелых повреждений, которые могут вызывать инвалидность и смерть больного. При этом лучевые повреждения кишки встречаются в 1–15 %, лучевые повреждения уретры, мочевого пузыря – в 15–27 % случаев. Требуется комплексное лечение для улучшения качества жизни пациентов [1, 2, 4–18].

Для оценки поздних лучевых повреждений кишечника и мочевого пузыря в большинстве центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC, 1995), дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов. Мы также используем эндоскопическую классификацию циститов и ректитов по М.С. Бардычеву, так как

местное лечение в дальнейшем мы подбираем в зависимости от эндоскопической картины.

Клиническая картина характеризуется наличием патологических примесей в кале и моче: слизи, крови; дизурическими явлениями, нерегулярным стулом (возможны и запоры, и поносы), болевым синдромом (периодическим или постоянным) разной интенсивности и локализации (внизу живота, в области промежности), усиливающимся при акте дефекации и мочеиспускании [3, 4, 4, 11].

Существующие методы лечения лучевых повреждений органов малого таза остаются недостаточно эффективными, часто регистрируются рецидивы патологического процесса. Компенсаторные механизмы, как правило, лишь частично сглаживают клиническую картину повреждений. Ремиссия достигается у 35–65 %, рецидивы наблюдаются у 30–80 % пациентов [1, 3, 4]. Хирургическое лечение требуется 10–15 % больных, но при этом отмечают высокий уровень сложности операций, частота осложнений достигает 15–80 %, послеоперационная летальность – 3–25 % [1, 3–5, 11–13, 17, 20], возможно, это связано с плохой регенерацией облученных тканей. Показаниями к оперативному лечению являются стенозы кишки, стриктуры уретры, свищи, рецидивирующие профузные кровотечения из кишки и мочевого пузыря. Тяжелые осложнения после операций: сепсис, кишечная непроходимость, формирование повторного свища. В некоторых случаях ограничиваются колостомией и эпицистостомией. Многие авторы рекомендуют начинать с консервативной терапии и при ее неэффективности использовать малоинвазивную хирургию (эндоскопическое лечение). Только при использовании всех перечисленных методов рекомендуется прибегать к объемным хирургическим операциям с пластикой [1, 3–5, 11, 12, 18–24]. Таким образом, поиск и внедрение в практику эффективных методов лечения местных лучевых повреждений кишечника являются актуальными.

Цель исследования – оценить результаты лечения лучевых повреждений кишечника после лучевой терапии рака предстательной железы, эффективность химического прижигания слизистой 1–2,5 % водным раствором формальдегида при эрозивно-геморрагическом и геморрагическом ректите и цистите, проанализировать частоту развития лучевых осложнений.

Материал и методы

В период с 2009 по 2016 г. в отделении хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений с группой реконструктивно-пластической хирургии наблюдалось 149 больных в возрасте от 57 до 84 лет с местными лучевыми повреждениями кишечника, которые развились после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), брахитерапии и сочетанной лучевой терапии. Все больные проходили

курс лучевой терапии в различных учреждениях России и за рубежом на разном оборудовании. Всем больным перед лучевой терапией (ЛТ) проводилась гормональная терапия (ГТ) в режиме максимальной андрогенной блокады (МАО) с целью уменьшения объема предстательной железы. Дистанционная лучевая терапия выполнена 106 больным (71 % от общего количества пациентов), СОД 60–80 Гр, БТ – 15 (10 %), СОД 140–145 Гр, СЛТ – 28 (19 %), СОД: ДЛТ 44–46 Гр и БТ – 110 Гр.

Все больные, включенные в исследование, были с ремиссией рака предстательной железы. Для диагностики поздних лучевых повреждений органов малого таза и исключения прогрессирования основного заболевания использовался следующий алгоритм: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, включая пальцевое исследование прямой кишки, клинико-лабораторные анализы, посев мочи, копрограмма, кал на дисбактериоз. Инструментальные обследования включали УЗИ почек, мочевого пузыря, при необходимости цистоскопию и уретроскопию, экскреторную урографию, ректоскопию или колоноскопию, ректографию, фистулографию, МРТ или СКТ.

Все больные были с постлучевым проктитом (ректитом) II–IV степени. Частота сочетания постлучевых ректитов с другими местными лучевыми повреждениями представлена в табл. 1. Последние четыре патологии наблюдались только при ДЛТ. Результаты эндоскопического исследования на момент поступления в отделение представлены в табл. 2. Наиболее часто в зону облучения при лучевом лечении РПЖ попадали прямая кишка – 142 (95,3 %) случая, ректосигмоидный отдел кишки – 4 (6 %) наблюдения, тонкая кишка – в 1 % случаев, что связано с ее анатомической удаленностью от органа-мишени – предстательной железы.

Всем пациентам с ректитом проводилось комплексное консервативное лечение. Общая и местная терапия лучевых повреждений кишечника и мочевого пузыря ранее подробно описана в наших статьях [3–4]. Общая терапия включала в себя диету № 5, обильное питье, нормализацию стула, гемостатическую, заместительную, противовоспалительную, вазоактивную, при необходимости обезболивающую, антибактериальную терапию. Местное лечение циститов и ректитов заключалось в инстилляциях в мочевой пузырь бескатетерным способом (чтобы снизить травматизацию уретры) и ректальных микроклизм. Использовались 10 %

Таблица 1

Частота сочетания постлучевого ректита с другими местными лучевыми повреждениями

Вид лучевых повреждений	Число больных
Лучевой ректит	149 (100 %)
Нарушение потенции	146 (98 %)
Лучевой цистит	75 (50,3 %)
Лучевой уретрит и некроз уретры	21 (14,1 %)
Стриктура уретры	11 (7,4 %)
Синдром тазовой боли	19 (12,8 %)
Отеки нижних конечностей	3 (2,0 %)
Фиброз кожи и подкожной жировой клетчатки	3 (2,0 %)
Вутритазовый лучевой фиброз	9 (6 %)
Остеорадионекроз	1 (0,7 %)

Таблица 2

Результаты эндоскопического обследования больных с постлучевыми ректитами

Эндоскопический диагноз	Количество больных
Геморрагический	93 (62 %)
Эрозивно-геморрагический	25 (17 %)
Язвенно-некротический	31 (21 %)

диметилсульфоксид (ДМСО, димексид) с синтазовой эмульсией, кондиционная среда из культуры мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека, «Колегель» «Колетекс» с деринатом, «Уро-гил», 3 % раствор колларгола, ректальные свечи с адреналином, гемостатические губки, трубки [3, 4, 15].

При неэффективности консервативных мероприятий при эрозивно-геморрагическом и геморрагическом цистите и ректите проводилось химическое прижигание 1 % водным раствором в мочевом пузыре с использованием уретрального катетера и 2,5 % водным раствором формальдегида в прямой кишке с использованием ректоскопа. Эта процедура хорошо переносится больными, не требует анестезии, может выполняться в амбулаторных условиях. Время экспозиции раствора 2 мин. Достигается хороший терапевтический эффект. Осложнений не наблюдалось, за исключением гиперемии лица у 1 пациента, при этом артериальное давление было в норме и дополни-

Таблица 3

Результаты лечения постлучевых ректитов

Эндоскопическая форма ректита	Улучшение эндоскопической картины (% от больных с данной эндоскопической картиной)	Частота формирования свища, количество больных
Геморрагический, n=93 (62 %)	93 (100 %)	
Эрозивно-геморрагический, n=25 (17 %)	25 (100 %)	
Язвенно-некротический, n=31 (21 %)	Язвы зарубцевались 23 (74 %)	8 (26 %)

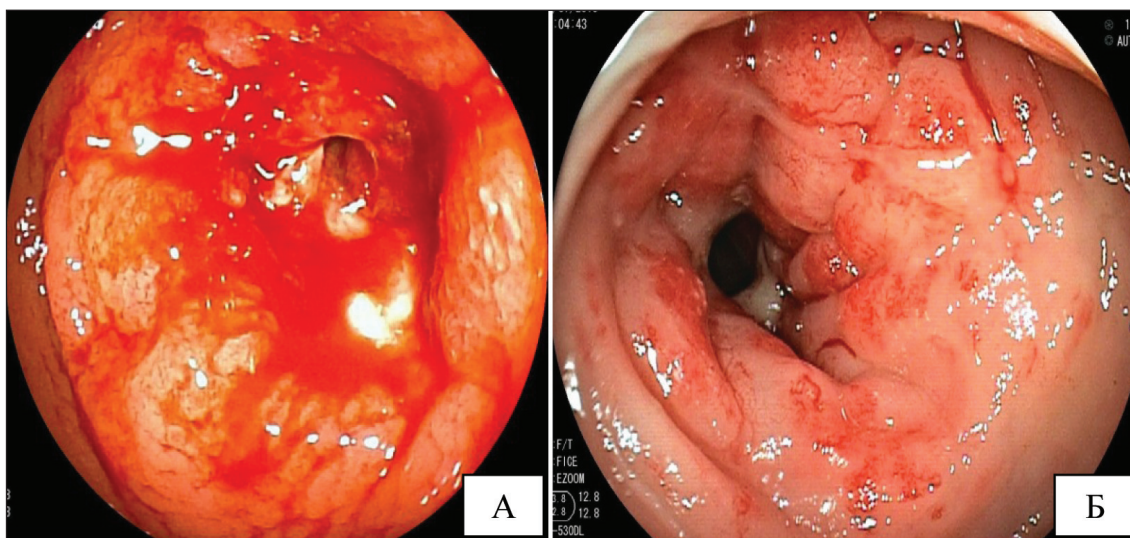


Рис. 1. Пациент с диагнозом РПЖ T2cN0M0. Комбинированное лечение в 2009 г.: ГТ + СЛТ. СОД: ДЛТ 46 Гр и БТ 110 Гр. Поздний лучевой эрозивно-геморрагический ректит, по классификации RTOG/EORTC III ст.:
А – эндоскопические изменения до лечения, Б – эндоскопическая картина сразу после химического прижигания слизистой 2,5 % водным раствором формальдегида

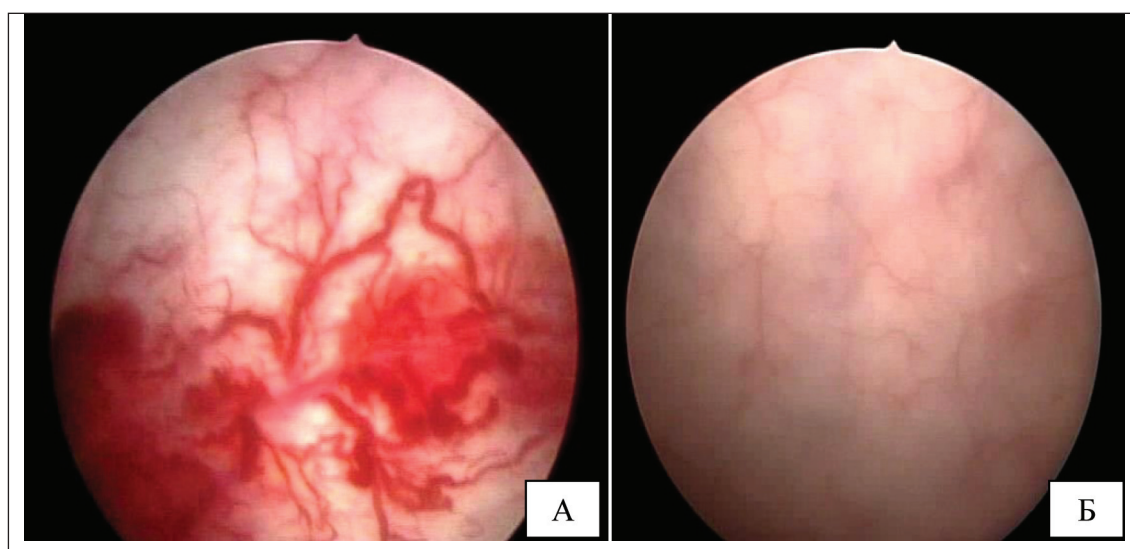


Рис. 2. Пациент с диагнозом РПЖ T2bN0M0. Комбинированное лечение в 2008 г.: ГТ + БТ. СОД 145 Гр. Поздний лучевой геморрагический цистит, по классификации RTOG/EORTC II ст.:
А – эндоскопические изменения до лечения, Б – эндоскопическая картина через 3 мес после лечения (консервативная терапия 1 курс + химическое прижигание)

тельных назначений не потребовалось. Возможно неоднократное прижигание через 3–6 мес (до 2–3 раз). Противопоказанием к химическому прижиганию являются язвенные дефекты и стеноз кишки и уретры, так как при этом высока вероятность формирования свища. В зарубежной литературе описано использование 4–10 % спиртового раствора формалина под спинальной анестезией. Эффективность метода составила 70–100 %, но описаны такие осложнения, как язвы, свищи, трещины, стеноз анального канала, недержание кала в 18–27 % [10, 17, 25].

Больные с язвенно-некротическим ректитом получали также сульфасалазин, омепразол, вазоактивные и ферментные препараты (трипсин или химотрипсин, местно).

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения (1-го или нескольких курсов консервативного лечения и химического прижигания) отмечена положительная динамика у 141 (94,6%) больного (табл. 3). У всех пациентов наблюдалась нормализация общего анализа крови, снижение частоты и объема кровотечений, улуч-

Таблица 4

Хирургическое лечение

Вид хирургического лечения	Количество пациентов
Колостомия	10 (6,7%)
Уретротомия, трансуретральная резекция, предстательной железы, трансуретральная резекция, лазерная коагуляция	17 (11,4%)
Литотрипсия камня мочевого пузыря	1 (0,7 %)
Эпицистостомия	7 (4,7%)

шение общего состояния. Больные, у которых язвы зарубцевались (n=23), поступили в отделение на ранних этапах формирования дефекта, когда он носил поверхностный характер. Сроки заживления язв составили от 3 мес до 1,5 лет.

Эффективность химического прижигания при эрозивно-геморрагическом и геморрагическом ректите была отмечена в 83 % (рис. 1), при циститах – в 79 % (рис. 2) случаев. У 6 человек (4,0 % из всех мужчин с ректитами и 19,4 % из всех больных с язвенно-некротическими ректитами), которые поступили с глубокой язвой, в срок от 1 года до 6 лет сформировался везико-ректальный свищ (рис. 3). У 2 пациентов (1,3 % из всех больных и

6,5 % из больных с язвенно-некротическим ректитом) сформировался свищ в мягкие ткани.

Колостомия была выполнена 10 (6,7 %) пациентам: в 8 случаях по поводу язвенно-некротического ректита с формированием свища, в 2 наблюдениях по поводу постлучевого геморрагического ректита с рецидивирующими профузными кровотечениями из кишки (в дальнейшем у этих больных колостома была закрыта). Эпицистостомия выполнена у 7 человек, из них у 6 больных в связи с формированием ректо-везикального свища, у 1 пациента по поводу стриктуры уретры и возникновения острой задержки мочи в дальнейшем выполнена уретротомия и удалена эпицистостома. Остальные операции были выполнены по поводу постлучевой стриктуры уретры, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и кровотечения из мочевого пузыря в нашем учреждении либо по месту жительства (табл. 4). В дальнейшем 6 больным с колостомой и эпицистостомой были рекомендованы реконструктивно-пластические операции с различными вариантами деривации мочи.

При анализе частоты язвенно-некротического ректита в сравниваемых группах использовался критерий Фишера. При этом установлено, что после проведения СЛТ этот вид пост-лучевых осложнений

Таблица 5

Частота развития постлучевых осложнений со стороны прямой кишки

Вид лучевых повреждений	Брахитерапия (n=15)	ДЛТ (n=106)	СЛТ (n=28)
Язвенно-некротический ректит	2 (13 %)	17 (16 %)	12 (43 %)
Эрозивно-геморрагический ректит		2 (1,9 %)	5 (17,9 %)
Свищ	2 (13,3 %)	2 (1,9 %)	4 (14,3 %)

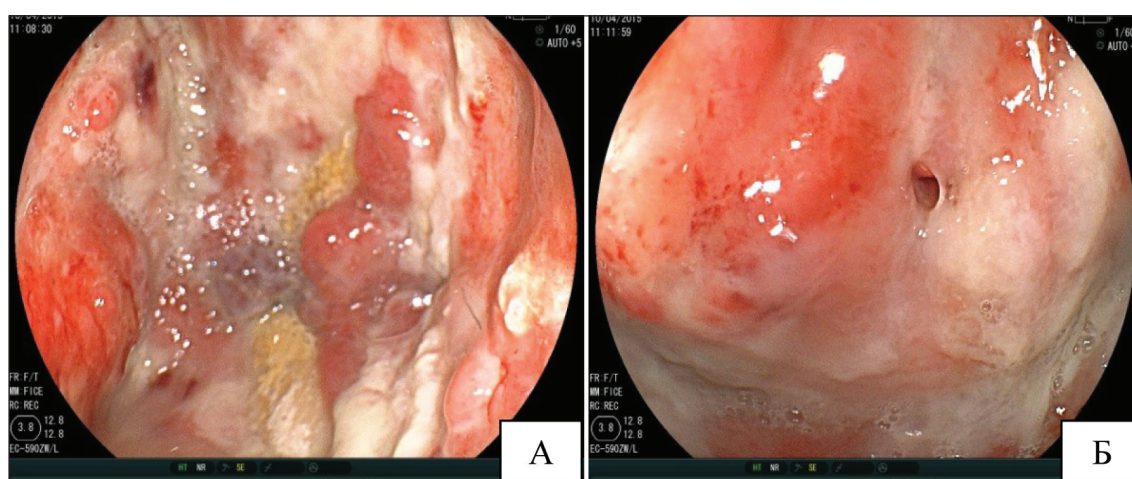


Рис. 3. Больной Р. Комбинированное лечение рака предстательной железы T2N0M0 в 2010 г.: ГТ в режиме МАБ + БТ. СОД 140 Гр.

Местный рецидив в 2013 г., лечение: ГТ + ДЛТ СОД 36 Гр:

А – ректоскопия (больной лежит на левом боку): все стенки прямой кишки изъязвлены и покрыты массивным некрозом, местами определяются бугристые разрастания грануляционной ткани, чуть выше визуализируется устье ректо-везикального свища, при гистологическом исследовании биопсийного материала – фрагменты грануляционной и соединительной ткани;

Б – прицельный снимок ректо-везикального свища. Больному выполнено оперативное лечение в объеме сигмостомии, эпицистостомии

наблюдался значимо чаще – в 12 (43 %) случаях, – чем при применении после БТ, ДЛТ – в 2 (13 %) и 17 (16 %), $p=0,048$ и $p=0,002$ соответственно (табл. 5). При сравнении данного показателя между группами БТ и ДЛТ значимых различий не выявлено ($p=0,57$). Кроме того, осложнения при СЛТ носили более выраженный характер, чаще наблюдались свищи (табл. 5).

Заключение

Консервативная терапия лучевых повреждений органов малого таза позволяет улучшить качество жизни пациентов. Химическое прижигание слизистой мочевого пузыря и кишки является безопасным и эффективным методом лечения лучевых эрозивно-

геморрагических и геморрагических ректитов, циститов, что позволяет сократить сроки лечения и частоту госпитализаций. После СЛТ осложнения встречаются чаще, чем после БТ и ДЛТ, что требует дальнейшего анализа. Вероятно, это связано с отработкой методики выполнения СЛТ, так как наиболее тяжелые постлучевые осложнения возникли в 2008–11 г. Эффективность лечебных мероприятий при поздних лучевых повреждениях непосредственно зависит от сроков поступления в специализированное учреждение, степени тяжести патологического процесса, возраста пациента и сопутствующих хронических заболеваний. Лечение должно быть комплексным и сочетать местное воздействие с коррекцией нарушенных функций организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пасов В.В., Курпешева А.К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 962–990.
2. Стылярова И.В., Винокурова В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки. Профилактика и лечение постлучевых осложнений. Практическая онкология. 2002; 3: 220–227.
3. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, формировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 57–60.
4. Сычева И.В., Пасов В.В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). Радиация и риск. 2014; 23 (4): 99–115.
5. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 230.
6. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013; 203 (4): 18–24.
7. Гончарик И.И. Радиационный (лучевой) колит и энтерит. Военная медицина. 2010; 4: 119–121.
8. Hong J., Park W., Ehrenpreis E. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 1253–1262.
9. Johnston M.J., Robertson G.M., Frizelle F.A. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. Dis Colon Rectum. 2003; 46 (2): 247–259. doi: 10.1097/01.DCR.0000050451.16169.59.
10. Kennedy G.D., Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. Clin Colon Rectal Surg. Feb 2007; 20 (1): 64–72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
11. Pasov V., Boyko I., Sycheva I., Kurpesheva A. Radiation injuries with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed I^{125} sources and concurrent radiation therapy. Ann Oncol. 2010; 21 (suppl 8): 303.
12. Rustagi T., Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol. 2011 Nov 7; 17 (41): 4554–62. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4554.
13. Eddi R., Depasquale J.R. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. Therap Adv Gastroenterol. 2013 Jan; 6 (1): 69–76. doi: 10.1177/1756283X12456895.
14. Курпешева А.К., Пасов В.В., Терехов О.В., Белая Н.С., Червякова А.Е., Сычева И.В. Применение гемостатических трубок у больных поздними лучевыми геморрагическими ректитами. Материалы XIII онкологического конгресса. М., 2009. 350–351.
15. Vanneste B.G., Van De Voorde L., de Ridder R.J., Van Limbergen E.J., Lambin P., van Lin E.N. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. Int J Colorectal Dis. 2015 Oct; 30 (10): 1293–303. doi: 10.1007/s00384-015-2289-4.
16. Cotti G., Seid V., Araujo S., Souza A.H. Jr., Kiss Dr., Habr-Gama A. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003 Sep-Oct; 58 (5): 284–92.
17. Weiner J.P., Wong A.T., Schwartz D., Martinez M., Aytaman A., Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol. 2016 Aug 21; 22 (31): 6972–86. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.6972.
18. Hanson B., MacDonald R., Shaikat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2012 Oct; 55 (10): 1081–95. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182587aef.
19. Do N.L., Nagle D., Poylin V.Y. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. Gastroenterol Res Pract. 2011; 2011: 917941. doi: 10.1155/2011/917941.
20. Lund J.A., Kaasa S., Wibe A., Widmark A., Fransson P. Late radiation effects to the rectum and anus after treatment for prostate cancer; validity of the LENT/SOMA score. Acta Oncol. 2013; 52 (4): 727–735. doi: 10.3109/0284186X.2013.747695.
21. Bansal N., Soni A., Kaur P., Chauhan A.K., Kaushal V. Exploring the Management of Radiation Proctitis in Current Clinical Practice. J Clin Diagn Res. 2016 Jun; 10 (6): XE01XE06. doi: 10.7860/JCDR/2016/17524.7906.
22. Wilson S.A., Rex D.K. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22: 536–549.
23. Shadad A.K., Sullivan F.J., Martin J.D., Egan L.J. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. World J. Gastroenterol. 2013 Jan 14; 19 (2): 185–198. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.199.
24. Барышев В.В., Понучиев В.В. Статистическая оценка событий в клинических наблюдениях. Обнинск, 2009. 48.
25. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L., Frank S.J. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. Cancer. 2009 May 1; 115 (9): 1827–39. doi: 10.1002/encr.24223.

Поступила 23.06.17
Принята в печать 3.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сычева Инна Владимировна, научный сотрудник, отделение хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений с группами реконструктивно-пластической хирургии и паллиативной помощи, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: innas57@rambler.ru. SPIN-код: 6154-9554. Author ID (РИНЦ): 925440.

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

TREATMENT OF RADIATION-INDUCED PELVIC DAMAGE AFTER RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER

I.V. Sycheva

Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: innas57@rambler.ru

Abstract

Background. Radiation-induced damage to the pelvic organs (post-radiation proctitis, cystitis, urethritis) is a frequent complication after radiotherapy for prostate cancer. The reported frequency of late radiation damage to the pelvic organs is up to 30 %. **Material and methods.** The paper presents treatment outcomes of 149 with radiation-induced pelvic injuries caused by brachitherapy (15 patients) and combination treatment including brachitherapy and external beam radiation therapy (28 patients) for stage T1–3N0M0 prostate cancer. Radiation-induced rectitis (proctitis) was revealed in 149 patients and complications of the urinary tract after radiation treatment were noted in 107 (72 %) patients. Potency failure was observed in 98 % of cases. All patients received conservative treatment and 8 (5 %) of these patients underwent surgery after inefficient conservative treatment. **Results.** Favorable effect of conservative therapy of radiation-induced rectitis was obtained in 141 (95 %) patients. Eight (5 %) patients underwent colostomy due to the formation of vesicle-rectal fistula. Chemical cauterization of the mucosa of the bladder and rectum in patients with erosive hemorrhagic and hemorrhagic rectitis and cystitis was effective and safe. The frequency of post-radiation complications was found to be less after brachitherapy than after combination treatment using brachitherapy and external beam radiation.

Key words: prostate cancer, brachitherapy, combination radiation therapy, radiation-induced injuries, radiation-induced proctitis, radiation-induced cystitis, radiation-induced urethritis, vesicle-rectal fistula.

REFERENCES

1. Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Complications and damage to organs and tissues in radiation therapy. Fundamentals of radiation diagnosis and therapy: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 962–990. [in Russian]
2. Stolyarova I.V., Vinokurova V.L. Problems of patients after treatment of cervical cancer. Prophylaxis and treatment of post-radiation complications. Practical Oncology. 2002; 3: 220–227. [in Russian]
3. Sycheva I.V., Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Conservative methods of treatment of local radiation injuries formed as a result of combined radiotherapy and brachytherapy of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012; 5: 57–60. [in Russian]
4. Sycheva I.V., Pasov V.V. Radiation damage of the pelvic organs after treatment of early stages of prostate cancer (literature review). Radiation and Risk. 2014; 23 (4): 99–115. [in Russian]
5. Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiation damage. Moscow: Medicine, 1985. [in Russian]
6. Burkovskaya V.A. Radiation (radiation) intestinal lesions. Gastroenterology of St. Petersburg. 2013; 203(4): 1824. [in Russian]
7. Goncharik I.I. Radiation (radiation) colitis and enteritis. Military Medicine. 2010; 4: 119–121. [in Russian]
8. Hong J., Park W., Ehrenpreis E. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 1253–1262.
9. Johnston M.J., Robertson G.M., Frizelle F.A. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. Dis Colon Rectum. 2003; 46 (2): 247–259. doi: 10.1097/01.DCR.0000050451.16169.59.
10. Kennedy G.D., Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. Clin Colon Rectal Surg. Feb 2007; 20 (1): 64–72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
11. Pasov V., Boyko I., Sycheva I., Kurpesheva A. Radiation injuries with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed ^{125}I sources and concurrent radiation therapy. Ann Oncol. 2010; 21 (suppl 8): 303.
12. Rustagi T., Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol. 2011 Nov 7; 17 (41): 4554–62. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4554.
13. Eddi R., Depasquale J.R. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. Therap Adv Gastroenterol. 2013 Jan; 6 (1): 69–76. doi: 10.1177/1756283X12456895.
14. Kurpesheva A.K., Pasov V.V., Terekhov O.V., Belaya N.S., Chervyakova A.E., Sycheva I.V. The use of hemostatic tubes in patients with late

radiation haemorrhagic rectums. The abstr. Book of XIII Oncology Congress. Moscow, 2009. 350–351. [in Russian]

15. Vanneste B.G., Van De Voorde L., de Ridder R.J., Van Limbergen E.J., Lambin P., van Lin E.N. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. Int J Colorectal Dis. 2015 Oct; 30 (10): 1293–303. doi: 10.1007/s00384-015-2289-4.

16. Cotti G., Seid V., Araujo S., Souza A.H. Jr., Kiss Dr., Habr-Gama A. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003 Sep-Oct; 58 (5): 284–92.

17. Weiner J.P., Wong A.T., Schwartz D., Martinez M., Aytaman A., Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol. 2016 Aug 21; 22 (31): 6972–86. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.6972.

18. Hanson B., MacDonald R., Shaikat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2012 Oct; 55 (10): 1081–95. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182587aef.

19. Do N.L., Nagle D., Poylin V.Y. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. Gastroenterol Res Pract. 2011; 2011: 917941. doi: 10.1155/2011/917941.

20. Lund J.Å., Kaasa S., Wibe A., Widmark A., Fransson P. Late radiation effects to the rectum and anus after treatment for prostate cancer; validity of the LENT/SOMA score. Acta Oncol. 2013; 52 (4): 727–735. doi: 10.3109/0284186X.2013.747695.

21. Bansal N., Soni A., Kaur P., Chauhan A.K., Kaushal V. Exploring the Management of Radiation Proctitis in Current Clinical Practice. J Clin Diagn Res. 2016 Jun; 10 (6): XE01XE06. doi: 10.7860/JCDR/2016/17524.7906.

22. Wilson S.A., Rex D.K. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22: 536–549.

23. Shadad A.K., Sullivan F.J., Martin J.D., Egan L.J. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment. World J Gastroenterol. 2013 Jan 14; 19(2): 185–198. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.199.

24. Baryshev V.V., Popuchiev V.V. Statistical evaluation of events in clinical observations. Obninsk, 2009. 48. [in Russian]

25. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., Kudchadker R.J., Bruno T.L., Frank S.J. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. Cancer. 2009 May 1; 115(9): 182739. doi: 10.1002/cncr.24223.

Received 23.06.17
Accepted 3.03.18

ABOUT THE AUTHOR

Inna V. Sycheva, MD, Researcher, Department of Surgical and Conservative Treatment of Radiation-Induced Damage with Groups of Reconstructive Plastic Surgery and Palliative Care, Medical Radiological Research Center (Obninsk, Russia). E-mail: innas57@rambler.ru.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Сидоров С.В., Бравве Ю.И., Чернущ Н.Ю. Правовые аспекты осуществления репродуктивной функции больными раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 72–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-72-76.

For citation: Sidorov S.V., Bravve Yu.I., Chernus N.Yu. The legal aspects of reproductive function of breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 72–76. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-72-76.

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫМИ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Сидоров^{1,2}, Ю.И. Бравве^{2,3}, Н.Ю. Чернущ^{1,4}

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия¹

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Россия²

630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6. E-mail: vsidorov@yandex.ru²

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия³

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: preiudicia@yandex.ru³

ФГБУН «Институт философии и права» Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Новосибирск, Россия⁴

630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 8. E-mail: preiudicia@yandex.ru⁴

Аннотация

Актуальность. В условиях современного развития медицины постоянно совершенствуются существующие и появляются новые методы лечения онкологических заболеваний. Применение для лечения онкологических заболеваний высокотехнологичных методов оказания медицинской помощи позволяет увеличить цифры выживаемости при выявлении и последующем лечении злокачественных новообразований. Данное обстоятельство обуславливает появление у пациентов с онкологической патологией желания не только излечить это основное заболевание, но и сохранить качество жизни, предшествовавшее ему. Нередко пациенты хотят реализовать свою репродуктивную функцию. В статье анализируются возможности медицинской организации при обнаружении у пациентки фертильного возраста рака молочной железы использования методов лечения, направленных на реализацию пациенткой своей репродуктивной функции. **Цель исследования** – проанализировать законодательство об охране здоровья граждан, которое обеспечивает возможность пациента до начала противоопухолевой терапии криоконсервировать яйцеклетки. **Результаты.** Отмечается, что такие возможности ограничиваются действующим законодательством, не предоставляющим право лицам с таким онкологическим заболеванием за счет бюджетных средств использовать методы вспомогательной репродукции и криоконсервационных технологий для поддержания своего репродуктивного потенциала. Обосновывается необходимость закрепления возможности для женщин фертильного возраста, у которых обнаружен рак молочной железы и желающих реализовать после лечения свою репродуктивную функцию, перед химио- и лучевой терапией получить и криоконсервировать с последующим хранением ооциты, эмбрионы или ткань яичника за счет бюджетных средств.

Ключевые слова: онкофертильность, лечение рака молочной железы, вспомогательные репродуктивные технологии, криоконсервационные технологии, криоконсервация яйцеклеток.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает в структуре онкологических заболеваний 20,9 % и является ведущей онкологической патологией у женского населения (более 50 тыс. новых случаев по стране в год) [1]. Ежегодно Министерство здравоохранения РФ с участием Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Федерального медико-биологического агентства, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального фонда обязательного медицинского страхования готовит

Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за текущий год. В течение нескольких последних лет, согласно данным, представленным в указанном докладе, в структуре причин смерти первое место занимают болезни системы кровообращения, на втором месте – новообразования, на третьем месте – внешние причины [2].

Вышеуказанная информация – основание для осуществления государственной поддержки развития медицинской науки и практики с целью сни-

жения смертности от наиболее опасных для жизни и одновременно распространенных в обществе заболеваний. В условиях современного развития медицины постоянно происходит совершенствование существующих и появление новых методов лечения онкологических заболеваний. Кроме того, для лечения онкологических заболеваний нередко используют высокотехнологичные методы оказания медицинской помощи, что позволяет увеличить цифры выживаемости при выявлении и последующем лечении злокачественных новообразований. Данное обстоятельство обуславливает появление у пациентов с онкологической патологией желаний не только излечить это основное заболевание, но и сохранить качество жизни, предшествовавшее ему. Нередко пациенты репродуктивного возраста желают реализовать свою репродуктивную функцию. В то же время, как правило, лечение онкологического заболевания практически любой локализации оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию по нескольким причинам.

Во-первых, существует клинически доказанный эффект развития отдаленных проявлений гонадотоксичности антибластомных препаратов на половые железы, что является закономерным следствием различных цитостатических воздействий, хотя степень их выраженности может значительно варьировать. Они развиваются в результате прямого действия химиопрепаратов на источники пролиферативного пула спермато- и оогенеза (сперматогонии, примордиальные фолликулы) [3]. Проведение химиолучевого лечения у женщин ведет к снижению овариального резерва. Высокодозная химиотерапия, являющаяся компонентом комплексного лечения рака, вызывает деструкцию в ядрах клеток гранулярной ткани, приводящую к апоптозу ооцита [4]. Как правило, лечение РМЖ проявляется временным бесплодием, которое восстанавливается после завершения противоопухолевого лечения и некоторого срока реабилитации. Тем не менее иногда наблюдается полная потеря репродуктивной функции. Кроме того, нарушения генетического аппарата половых клеток дают определенный риск развития необратимых патологий у плода. Конечно, степень воздействия лучевой и химиотерапии зависит от схемы лечения, размера первичной опухоли, зон и дозы облучения.

Во-вторых, длительность лечения РМЖ, а также последующее возможное применение гормональной терапии, которая проводится, как правило, в течение следующих пяти лет, ведет к физиологическому снижению фертильности из-за увеличения возраста пациентки. Кроме того, некоторым молодым пациенткам с рецептор-положительными опухолями при наличии мутаций BRCA 1/2 может быть предложено проведение овариэктомии в профилактических целях для снижения риска рецидива [5].

Наличие высокого риска утраты репродуктивной функции, успехи в лечении злокачественных заболеваний послужили основанием для развития направления в медицине, которое изучает возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. Как отмечают специалисты, в настоящее время не существует методов лечения РМЖ, которые бы гарантированно не влияли на репродуктивную функцию. Для больных раком молочной железы эта проблема наиболее актуальна по сравнению с пациентками, у которых выявлена злокачественная опухоль другой локализации, поскольку лечение, направленное на сохранение фертильности, или последующая беременность способствуют увеличению риска рецидива основного заболевания. Безусловно, потенциальные риски и возможности должны оцениваться индивидуально, с учетом специфики заболевания, возраста, желаний пациентки и других факторов.

Таким образом, в ряде случаев единственным безопасным способом зачать и родить здорового ребенка женщиной, у которой обнаружен РМЖ, является криоконсервация яйцеклеток до начала противоопухолевой терапии. Даже в случае полной утраты репродуктивной функции после лечения заболевания это позволит получить эмбрионы и выносить беременность. В описанной ситуации основная роль в обеспечении онкофертильности принадлежит специалистам-репродуктологам, которые совместно с врачами-онкологами используют методы вспомогательной репродукции, позволяющие перед химио- и лучевой терапией получить и криоконсервировать зрелые ооциты, эмбрионы или ткань яичника. Если женщина планирует в будущем иметь детей, то обеспечение такой возможности достигается посредством криоконсервации яйцеклетки. Применение такого метода в отношении женщины с диагнозом рак молочной железы имеет ряд преимуществ. Прежде всего, забрать биоматериал можно в естественном цикле овуляции, не прибегая к ее стимуляции гормонами; яйцеклетки еще не повреждены химио-, гормоно- или лучевой терапией; дети, зачатые и рожденные путем криопротокола, ничем не отличаются в развитии от детей, рожденных естественным способом; приступить к выращиванию эмбриона и последующей трансплантации в матку женщины можно в любое время; криоконсервированные яйцеклетки могут храниться в замороженном состоянии весьма продолжительное время.

Однако применение метода криоконсервации биоматериала с целью обеспечения репродуктивной функции возможно лишь при наличии соответствующего правового основания, поскольку лечащий врач, осуществляющий выбор наиболее оптимального для пациента метода лечения, сильно зависим от существующих порядков оказания медицинской помощи, являющихся обязательными для исполнения на территории Российской Фе-

дерации всеми медицинскими организациями, и стандартов медицинской помощи [6].

Итак, в соответствии с п. 20 Приложения № 1 к Приказу Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [7] (далее – Приказ № 107н), показаниями для проведения базовой программы экстракорпорального оплодотворения являются: бесплодие, а также заболевания, при которых наступление беременности невозможно без использования процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В качестве противопоказаний для применения базовой программы вспомогательных репродуктивных технологий названы злокачественные новообразования любой локализации. Это означает, что если у женщины обнаружено онкологическое заболевание, она лишена возможности лечения бесплодия посредством методов вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, как было отмечено выше, при раке молочной железы лечение, направленное на сохранение фертильности, или последующая беременность, как правило, способствуют увеличению риска рецидива основного заболевания.

Таким образом, женщины, больные раком молочной железы, имеют едва ли не единственную возможность реализовать свою репродуктивную функцию посредством использования методов вспомогательной репродукции, позволяющих перед химио- и лучевой терапией получить и криоконсервировать зрелые ооциты, эмбрионы и ткань яичника, которые впоследствии могут быть использованы для рождения ребенка самой женщиной после прохождения лечения или суррогатной матерью.

В соответствии с п. 40 Приложения № 1 к Приказу № 107н граждане имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации. Указанное положение означает, что криоконсервация и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов осуществляется за счет средств пациентов, такие расходы не запланированы ни федеральным, ни региональным, ни местным бюджетами и внебюджетными фондами. Приведенное обстоятельство говорит об отсутствии гарантий репродуктивных прав онкологических больных, поскольку платный характер этой услуги для пациентов сдерживает применение данных методов. Так, стоимость криоконсервации с последующим хранением генетического материала в течение 6 мес в частных клиниках составляет порядка 30 тыс. руб.

В качестве предложения по совершенствованию законодательства в рассматриваемой сфере полагаем, что необходимо закрепить в законодательстве об охране здоровья граждан положение, обеспе-

чивающее возможность для женщин фертильного возраста, у которых диагностирован РМЖ и желающих реализовать свою репродуктивную функцию, перед химио- и лучевой терапией получить и криоконсервировать ооциты, эмбрионы или ткань яичника за счет бюджетных средств. Полученный биологический материал должен храниться в соответствии со специальными условиями также за счет бюджетных средств в течение 5 лет. Названный срок обусловлен особенностью лечения РМЖ, поскольку при гормоночувствительном типе опухоли после химиотерапии больным может быть назначено в течение последующих 5 лет лечение гормональными препаратами (тамоксифен, ингибиторы ароматазы), которые негативно влияют на беременность. Поэтому после завершения лечения, в зависимости от его результата, женщина имеет возможность, используя собственный биологический материал, либо самостоятельно выносить и родить ребенка, либо воспользоваться услугами суррогатной матери.

Приведенные положения направлены на обеспечение баланса защиты прав и интересов женщин, которые вследствие необходимости лечения рака молочной железы утрачивают способность к рождению детей. Для многих молодых женщин такая возможность является одной из приоритетных жизненных целей, ради которой они даже при обнаружении онкологического заболевания иногда делают выбор в пользу рождения ребенка, рискуя собственной жизнью. В таких ситуациях, как отмечают исследователи, когда пациентка отказывается от медицинской помощи на ранних сроках беременности и приоритетом для нее и семьи является защита плода, лечение откладывается до момента родов. Как правило, прогноз у пациенток, выбравших этот вариант, крайне неблагоприятен [8].

Итак, анализ положений законодательства позволяет говорить о наличии у пациента права на обеспечение своего репродуктивного здоровья. Тем не менее осуществление этого права существенно сдерживается действующим законодательством, которое не предоставляет право женщинам, страдающим раком молочной железы, за счет бюджетных средств использовать методы вспомогательной репродукции, позволяющие перед химио- и лучевой терапией получить и криоконсервировать ооциты, эмбрионы или ткань яичника. Для сравнения, лица, страдающие бесплодием, но способные самостоятельно выносить и родить ребенка, могут реализовать эту возможность посредством применения методов экстракорпорального оплодотворения. Учитывая, что с 2016 г. оказание медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ЭКО осуществляется в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования, необходимы аналогичные гарантии со стороны государства в отношении больных РМЖ репродуктивного возраста.

В связи с изложенным требуются изменения действующего законодательства в части предоставления возможности пациенткам, у которых обнаружен РМЖ, за счет бюджетных средств получить и криоконсервировать с последующим хранением до пяти лет ооциты, эмбрионы или

ткань яичника. Предлагаемые изменения в законодательстве, с учетом современного состояния медицинской науки, предоставляют возможность больным раком молочной железы реализовать свою репродуктивную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250.
2. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2016 год [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2016-god> (дата обращения: 30.01.2018).
3. Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полужикова М.Е., Пахомова А.В., Щемерова Ю.А., Вычужанина А.В., Румпель О.А. Сравнительная экспериментальная оценка отдаленных последствий гонадотоксичности цитостатических препаратов разных групп. Рак и репродукция. М., 2012; 133–138.
4. Назаренко Т.А., Краснопольский В.И., Новикова Е.Г., Краснопольская К.В., Новикова О.В., Шарипова Н.Ю., Антипов В.А. Возможности вспомогательных репродуктивных технологий для

больных с онкологическими заболеваниями. Рак и репродукция. М., 2012; 147–150.

5. Назаренко Т.А., Пароконная А.А., Шарипова Н.Ю., Нечушкин М.И., Воротников И.К., Кампова-Полевая Е.Б., Ревизивили Н.А. Сохранение генетического материала у больных раком молочной железы молодого возраста. Рак и репродукция. М., 2012; 152–157.

6. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 22.11.2011).

7. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 07.07.2015).

8. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность. Злокачественные опухоли. 2012; 2 (1): 7–14.

Поступила 15.02.18

Принята в печать 19.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоров Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Институт медицины и психологии Новосибирского государственного университета; заведующий 3-м онкологическим отделением, Городская клиническая больница № 1 (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6969-5127. AuthorID (РИНЦ): 820917. AuthorID (Scopus): 35873795500. ORCID: 0000-0001-8885-1114.

Бравве Юрий Иосифович, доктор медицинских наук, главный врач, Городская клиническая больница № 1; профессор кафедры экономики и управления в здравоохранении, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Россия). AuthorID (РИНЦ): 279840. AuthorID (Scopus): 55791204800.

Чернусь Надежда Юльевна, кандидат юридических наук, старший научный сотрудник отдела социологических и правовых исследований, Институт философии и права СО РАН; доцент кафедры гражданского права, Институт философии и права, Новосибирский государственный университет (г. Новосибирск, Россия). E-mail: preiudicia@yandex.ru. SPIN-код: 8383-9778. AuthorID (РИНЦ): 396622. AuthorID (Scopus): 57201128862. ORCID: 0000-0001-9316-524X.

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

THE LEGAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE FUNCTION OF BREAST CANCER PATIENTS

S.V. Sidorov^{1,2}, Yu.I. Bravve^{2,3}, N.Yu. Chernus^{1,4}

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia¹

1, Pirogova Street, 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹

Novosibirsk City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia²

6, Zalesky Street, 630047-Novosibirsk, Russia. E-mail: svsidorov@yandex.ru²

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia³

52, Krasny Avenue, 630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru³

Institute of Philosophy and Law of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia⁴

8, Nikolayeva Street, 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru⁴

Abstract

Actuality. In the conditions of modern development of medicine constantly there is an improvement of existing and emergence of new methods of treatment of oncological diseases. The use of high-tech methods of medical care for the treatment of cancer allows to increase the survival rates in the detection and subsequent treatment of malignant neoplasms. This circumstance causes the appearance of patients with cancer desire not only to cure this underlying disease, but also to preserve the quality of life that preceded it. Often, patients of reproductive age wish to realize their reproductive function. The article analyzes the possibilities of the medical

organization, when detecting breast cancer in a patient of childbearing age, to use methods of treatment aimed at the implementation of the patient's reproductive rights. **Purpose of research.** To perform the law on the protection of public health, which provides patient before the start of anticancer therapy kryokonservierung oocyte. **Results.** It is noted that such opportunities are limited by the current legislation that does not grant the right to persons with such cancer at the expense of the budget to use the methods of assisted reproduction and cryopreservation technologies to maintain their reproductive potential. The article substantiates the need to consolidate the possibility for women of childbearing age who have breast cancer and want to realize their reproductive function after treatment before chemo - and radiation therapy to receive and cryopreserve with the subsequent storage of oocytes, embryos or ovarian tissue at the expense of the budget.

Key words: oncofertility, treatment of breast cancer, assisted reproductive technologies, cryopreservation technologies, cryopreservation of oocytes.

REFERENCES

1. *Caprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250. [in Russian]
2. *State report* on the implementation of state health policy for 2016 [Internet]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2015-god> (cited 30.01.2018). [in Russian]
3. *Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Pahomova A.V., Schemerova Y.A., Ychuzhanina A.V., Tiller O.A.* A comparative experimental evaluation of the long-term consequences of gonadotoxicity of cytostatic drugs of different groups. Cancer and reproduction. Moscow, 2012; 133–138. [in Russian]
4. *Nazarenko T.A., Krasnopolsky V.I., Novikova E.G., Krasnopolskaya K.V., Novikova O.V., Sharipova N.Yu., Antipov V.A.* Possibilities of

assisted reproductive technologies for patients with oncological diseases. Cancer and reproduction. Moscow, 2012; 147–150. [in Russian]

5. *Nazarenko T.A., Parokonnaya A.A., Sharipov N.Y., Nechushkin M.I., Vorotnikov I.K., Kampova Polevaya E.B., Revishvili N.A.* Preservation of genetic material in patients with breast cancer of young age. Cancer and reproduction. Moscow, 2012; 152–157. [in Russian]

6. *Federal Law* of 21.11.2011 № 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» [Internet]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (cited 22.11.2011). [in Russian]

7. *Order of the Ministry of Health of Russia* from 30.08.2012 № 107n «On the order of using auxiliary reproductive technologies, contraindications and limitations to their use» [Internet]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (cited 07/07/2015). [in Russian]

8. *Parokonnaya A.A.* Breast cancer and pregnancy. Malignant tumors. 2012; 2 (1): 7–14. [in Russian]

Received 15.02.18

Accepted 19.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Sidorov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Institute of Medicine and Psychology of Novosibirsk State University; Head of the 3rd Oncology Department, State Clinical Hospital of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). AuthorID (Scopus): 35873795500. ORCID: 0000-0001-8885-1114.

Yuriy I. Bravve, MD, DSc, Chief Physician, State Clinical Hospital of the Novosibirsk City Clinical Hospital № 1; Professor of the Department of Economics and Management in Health Care, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). AuthorID (Scopus): 55791204800.

Nadejda Y. Chernus, PhD, Senior Researcher, Department of Sociological and Legal Studies, Institute of Philosophy and Law of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Chair of Civil Law, Institute of Philosophy and Law, Novosibirsk State University (Novosibirsk, Russia). E-mail: preiudicia@yandex.ru. AuthorID (Scopus): 57201128862. ORCID: 0000-0001-9316-524X.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87

УДК: 615.2:577.2

Для цитирования: Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Тилова Л.Р., Лаврова М.Д., Лылова Е.С., Кузин К.А., Портянникова А.Ю., Максимова В.П., Холодова А.В., Власова О.А., Фетисов Т.И., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 77–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.

For citation: Savinkova A.V., Zhidkova E.M., Tilova L.R., Lavrova M.D., Lylova E.S., Kuzin K.A., Portyannikova A.Y., Maximova V.P., Kholodova A.V., Vlasova O.A., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 77–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.

ВАРИАНТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А.В. Савинкова¹, Е.М. Жидкова¹, Л.Р. Тилова¹, М.Д. Лаврова², Е.С. Лылова³,
К.А. Кузин¹, А.Ю. Портянникова¹, В.П. Максимова¹, А.В. Холодова³,
О.А. Власова¹, Т.И. Фетисов¹, К.И. Кирсанов¹, Г.А. Белицкий¹,
М.Г. Якубовская¹, Е.А. Лесовая^{1,4}**

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

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

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

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

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

ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», г. Москва, Россия³

119454, г. Москва, пр. Вернадского, 78. E-mail: e.s.lylova@gmail.com³

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, г. Рязань, Россия⁴

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: lesovenok@yandex.ru⁴

Аннотация

В настоящее время появились новые программы по перепрофилированию или перепозиционированию лекарственных средств, используемых в медицинской практике. Перепрофилирование препаратов позволяет не только использовать отработанные схемы синтеза биологически активных соединений, но и избежать проведения исследований, необходимых для внедрения новых лекарственных препаратов в медицинскую практику, по фармакокинетике, канцерогенности, острой и хронической токсичности, в том числе кардиотоксичности, нефротоксичности, аллергенности и т.д. Это создает возможность сократить объем необходимых исследований и снизить затраты на них. В онкологии программы перепрофилирования лекарственных средств включают как поиск препаратов, обладающих противоопухолевой активностью или потенцирующих действие противоопухолевых препаратов, среди известных и широко применяемых лекарственных средств, используемых для лечения неонкологических заболеваний, так и анализ возможности использования уже известных противоопухолевых препаратов для лечения каких-либо новых нозологических форм заболевания. Основанием для поиска противоопухолевых свойств среди препаратов иного назначения является тот факт, что сигнальные пути в клетке характеризуются большим количеством перекрестных взаимодействий и некоторые из них могут ингибировать пролиферацию опухолевых клеток. Современные достижения геномики, протеомики, биоинформатики, появление объемных баз данных по молекулярным эффектам лекарственных препаратов, мощных аналитических систем и их постоянное совершенствование уже позволяет исследователям одновременно проанализировать большое количество существующих препаратов в применении к конкретной молекулярной мишени. В обзоре рассмотрены основные подходы и ресурсы, использующиеся в настоящее время для перепрофилирования лекарственных препаратов, а также приведен ряд примеров.

Ключевые слова: перепрофилирование лекарственных препаратов, онкология, базы данных по эффектам ксенобиотиков, методы перепрофилирования.

Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции по смертности, несмотря на то, что колоссальные ресурсы ежедневно затрачиваются на развитие химиотерапии рака, его раннюю диагностику и первичную профилактику. За последние 15 лет в связи с развитием новых технологий создания противоопухолевых препаратов были открыты сотни фармацевтических компаний. В США удвоилось количество инвестиций в фармацевтический сектор, в России и странах Евросоюза они также растут. Однако это не привело к пропорциональному росту количества эффективных противоопухолевых препаратов новых классов. В США более 5 тыс. препаратов ежегодно получают одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами для клинических испытаний, однако лишь 1–5 % зарегистрированных препаратов демонстрируют эффективность в I фазе клинических исследований. В России рынок фармацевтических средств отечественного производства гораздо меньше, и, хотя отмечается его рост, количество препаратов, дошедших до непосредственного применения в клинической практике, невелико [1, 2]. В то же время выявление препаратов с противоопухолевой активностью среди уже существующих лекарственных средств, прошедших доклинические и клинические испытания безопасности, может ускорить процесс введения препарата в использование и снизить затраты. Однако, несмотря на приведенные выше преимущества, использование лекарственных препаратов, которые уже применяются в медицинской практике, делает невозможным их патентование в новом качестве. В связи с этим данная область исследований в основном относится к некоммерческому сектору, что объясняет сложность поиска финансирования для их проведения и отсутствие масштабных исследований. Мы полагаем, что информация, приведенная в данном обзоре, будет актуальной не только для специалистов в области молекулярной онкологии, но и для практикующих терапевтов-онкологов.

Методы перепрофилирования

Выбор эффективной стратегии для поиска препарата, тестирования его противоопухолевой активности и внедрения в клиническую практику трансформировался с течением времени [3, 4]. Выделяют следующие методы, используемые для перепрофилирования:

1. *Слепой поиск или метод интуитивного скрининга.* При слепом поиске препаратов не принимают в расчет фармакологические и биологические свойства молекулы, выбор препарата зачастую был основан на интуиции исследователя [5]. Этот подход позволил за период с 1999 по 2009 г. обнаружить дополнительный спектр биологической активности у 34 % зарегистрированных в США препаратов. Так, силденафила цитрат, известный

также как Виагра, изначально был предназначен для лечения болезней сосудов, но затем зарекомендовал себя как средство для терапии эректильной дисфункции. Ритуксимаб, моноклональное антитело для таргетной терапии гемобластозов, нашел свое применение также при терапии рака молочной железы (РМЖ), а этопозид, разработанный для терапии рака легких (РЛ) и яичников (РЯ), в настоящее время применяется также при лечении рака почки и ряда злокачественных новообразований кровотоковой системы [6].

2. *Метод, основанный на поиске соединений, действующих на определенную молекулярную мишень.* Развитию этого метода способствовало появление и совершенствование систем скрининга высокой производительности (High Throughput Screening, HTS). Основной целью скрининга является определение аффинности препарата из химической библиотеки к конкретному биомаркеру [7]. Частота успешного выбора препарата в данном случае была значительно выше, чем при слепом методе поиска, поскольку большинство молекулярных мишеней напрямую связано с механизмом развития заболевания. Данный метод позволяет провести скрининг больших химических библиотек в течение относительно короткого периода времени и довольно популярен среди исследовательских групп при поиске новых химиопрепаратов [8].

3. *Метод, основанный на анализе данных о свойствах и эффектах химических соединений.* В данном случае применяют био- или хемоинформатический анализ. В процессе поиска происходит сопоставление информации, полученной из клинических исследований, из скрининга взаимосвязей между препаратом и его мишенью, а также из анализа химической структуры препарата и мишени, а также сигнальных путей, вовлеченных в реализацию эффекта лекарственного средства. Использование опубликованных данных позволяет обнаружить сходства в действии препаратов и предсказать новые мишени их действия [9]. В качестве примера можно привести препарат сунитиниб, использовавшийся для терапии РМЖ. Анализ экспрессии генов после его применения показал наличие общих мишеней сунитиниба в клетках РМЖ и опухоли головного мозга. Кроме того, было известно, что РМЖ часто метастазирует в головной мозг. На этом основании сунитиниб был рекомендован для терапии опухолей головного мозга. Затем с помощью анализа экспрессии генов, метода, описанного ниже, были также обнаружены общие мишени сунитиниба в клетках РМЖ и опухоли головного мозга. В настоящее время сунитиниб рекомендован для лечения глиобластом и проходит II фазу клинических испытаний [5, 10, 11].

4. *Метод, основанный на анализе изменения профиля экспрессии генов при действии соединения.* К развитию данного метода привело на-

копление данных анализа профилей экспрессии генов на ДНК-микрочипах. Количество данных продолжает увеличиваться в настоящее время за счет все большего распространения метода полногеномного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS). С помощью описанного метода было продемонстрировано, что сиролimus (рапамицин) способен восстанавливать чувствительность к глюкокортикоидам у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), и данный препарат был включен в протоколы химиотерапии ОЛЛ [5, 12].

5. Метод, основанный на анализе сигнальных путей, вовлеченных в действие препарата. Этот метод схож с предыдущим подходом за тем исключением, что в анализ также включают данные по известным компонентам сигнальных или метаболических путей и данные по белок-белковым взаимодействиям для построения каскада, специфического для конкретного заболевания. Основным достоинством метода является использование большого количества информации об основных сигнальных путях, поддерживающих жизнедеятельность клетки, для построения специфического малокомпонентного каскада [13]. С помощью данного метода, а также метода, основанного на анализе профилей экспрессии генов при действии 164 препаратов, с одной стороны, и 100 различных заболеваний, с другой стороны, была построена «карта» взаимодействий препаратов и ключевых молекул патогенеза заболеваний. В результате был отобран препарат циметидин для терапии РЛ и после установления его эффективности на моделях ксенографтов у бестимусных мышей данный препарат был разрешен для клинических испытаний [5, 14].

6. Метод, основанный на анализе специфических механизмов развития заболевания. Данный подход направлен на выявление молекулярного механизма развития патологии благодаря использованию расширенного состава данных – анализу схем взаимодействия белков, сигнальных путей, ОМИКСных данных (данный неологизм, получивший распространение в молекулярной биологии, основан на том, что английские термины genomics, proteomics, transcriptomics имеют одинаковые окончания) – и перепрофилирование препаратов на основе этих данных. Этот метод рекомендовал себя при исследованиях развития лекарственной устойчивости во время лечения, поскольку с его помощью возможен выбор наиболее эффективного препарата [8].

В целом все рассмотренные методы основаны на процессе последовательного анализа данных, выдвижения гипотезы и ее проверки. Эффективность данных подходов определяется, прежде всего, выбором баз данных, на основе которых проводится биоинформатический/хемоинформатический анализ.

Базы данных, используемые при перепрофилировании препаратов

В настоящее время существует большое количество библиотек и баз данных, на основе которых возможно проводить биоинформатический анализ по заданным параметрам. Био- и хемоинформатические методы и подходы, позволяющие анализировать данные одновременно из нескольких репозиторий, постоянно совершенствуются и описаны во многих источниках литературы [5, 15–17]. Среди известных репозиторий можно выделить системы, хранящие и анализирующие следующие категории данных:

1. ОМИКСные данные. К ним относятся хранилища соматических мутаций (проект «Атлас генома онкологических заболеваний» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), включающий в себя данные секвенирования более 10 тыс. образцов от пациентов с более чем 20 типами злокачественных новообразований; проекты ICGC и cBioPortal, и наиболее крупное хранилище COSMIC), базы данных транскриптомного анализа (крупнейший репозиторий данных секвенирования и анализа профилей экспрессии генов на ДНК-микрочипах Gene Expression Omnibus (GEO), содержащих более 3,5 тыс. групп данных из более 1,5 миллионов образцов, а также базы данных OncoMine и Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), включающие в себя результаты анализа ~100 тыс. образцов, а также анализа профилей экспрессии генов в более чем 1000 клеточных линиях злокачественных новообразований человека, репозитории данных анализа эпигенетического профиля регуляции экспрессии генов (проекты «Функциональное аннотирование генома млекопитающих» (Functional annotation of the mammalian genome 5, FANTOM5), «Энциклопедия элементов ДНК» (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE), включающие в себя функциональный анализ генома: топология регуляторных элементов в ДНК, соматические мутации в некодирующих последовательностях; проект Genotype-Tissue Expression (GTEx), содержащий данные об экспрессии генов и вариантах их регуляции в различных тканях человеческого организма), базы данных функционального анализа протеома (проект The Cancer Proteome Atlas (TCPA), позволяющий понять патофизиологию злокачественных новообразований, а также физиологию ответа на терапию), а также базы данных профилей экспрессии генов на различных стадиях опухолевой прогрессии, до и после химиотерапии и/или радиотерапии (проект The Cancer Imaging Archive (TCIA), позволяющие связать фенотипические данные с генетикой опухоли) [18, 19].

2. Данные по взаимодействиям препаратов с генами/белками. К доступным базам данных, включающим в себя результаты определения аффинности препарата к белку/гену, относятся проекты DrugBank, Therapeutics Target Database

(TTD), ChEMBL, BindingDB, PharmGKB, STITCH, PubChem, PROMISCUOUS, canSAR и DGIdb. В частности, база данных DrugBank включает в себя результаты анализа для ~2 тыс. зарегистрированных низкомолекулярных препаратов, ~200 препаратов биотехнологического происхождения (белки, пептиды) и более 6 тыс. экспериментальных препаратов. Репозиторий STITCH содержит данные о взаимодействии более 430 тыс. химических соединений с белками, DGIdb включает в себя более 25 тыс. уникальных взаимодействий ~7 тыс. препаратов и ~7 тыс. генов. Также существует ряд ресурсов, где содержатся данные о взаимодействиях лекарственных средств с некодирующими РНК [18, 19].

3. *Данные по профилям экспрессии генов при воздействии препаратов.* Первой аналитической системой для получения информации о действии препаратов, профилей экспрессии генов, характерных для эффектов лекарственного средства, а также для конкретного заболевания, была так называемая «карта взаимодействий» (Connectivity Map, CMap), включающая в себя более 7 тыс. профилей экспрессии генов в 4 клеточных линиях после воздействия ~1300 зарегистрированных препаратов [20]. Существенным недостатком этой системы являлась ограниченность нозологических форм злокачественных новообразований. Затем была разработана подобная, более усовершенствованная система Library of Integrated Cellular Signatures (LINCS), текущая версия которой содержит данные по эффектам более чем 10 тыс. препаратов в ~80 клеточных линиях опухолей человека [21].

4. *Данные по фармакогеномике опухолей.* К ним относятся вышеупомянутое хранилище CCLE, а также репозитории Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC), CellMiner, Cancer Therapeutic Response Portal (CTRP), хранилище данных анализа экзомов клеточных линий опухолей человека, относящихся к панели NCI-60, используемой для определения потенциальной противоопухолевой активности химических соединений. В частности, CCLE и GDSC обеспечивают доступ к данным по профилям фармакогеномных маркеров (онкогенным белкам, специфическим мутациям) [18, 19].

5. *Данные системной биологии.* Для хранения и обработки данных системной биологии существуют хранилища BioGRID, HPRD, STRING, PINA, InnateDB, PhosphositePlus, PTMcode, Interactome3D, NetworkKinomeX, содержащие тщательно отобранную и проверенную информацию о взаимодействии белков друг с другом, их фосфорилировании и других изменениях при воздействии того или иного агента [18, 19].

Примеры препаратов, прошедших успешное перепрофилирование

К настоящему времени появились специальные интернет-ресурсы, посвященные перепрофилированию лекарственных препаратов, среди

которых одними из наиболее информативных являются Drug Repurposing Portal (<http://www.drugrepurposingportal.com>), предоставляющие информацию по новостям, методам, а также финансированию и сотрудничеству в области исследований по перепрофилированию лекарственных препаратов, и «Repurposing drugs in oncology» (ReDO, <http://www.redo-project.org>), международный проект организованный Бельгийским противораковым фондом и американской организацией GlobalCures, предоставляющей подробные результаты клинических и доклинических исследований по перепрофилированию лекарственных средств.

Наиболее успешными примерами перепрофилирования в онкологической практике являются препараты следующих классов:

1. *Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС),* среди которых наилучшие результаты были получены для Диклофенака, который представляет собой производное фенилуксусной кислоты и применяется с 60-х годов прошлого века в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего средства. Механизм его противовоспалительного действия заключается в ингибировании провоспалительного гена циклооксигеназы (COX-2). Этот же процесс лежит в основе противоопухолевого действия диклофенака, поскольку подавление COX-2 также снижает пролиферацию клеток и их жизнеспособность. Так, было показано, что диклофенак проявляет антипролиферативный эффект на клеточных линиях рака толстой кишки, нейробластомы, глиобластомы, глиомы, меланомы, РЯ [22]. Более того, *in vivo* было продемонстрировано значительное сокращение объема опухоли на моделях рака толстой кишки, поджелудочной железы и меланомы у мышей. Однако в экспериментах с перевиваемым РЯ противоопухолевый эффект был незначительным. Также представляют интерес исследования, посвященные изучению цитотоксичности диклофенака в комбинации с ингибиторами киназ и других ферментов. В частности, наиболее выраженный противоопухолевый эффект был описан для комбинации диклофенака с мультикиназным ингибитором сорафенибом. Немногочисленные клинические исследования по использованию диклофенака при РМЖ и немелкоклеточного РЛ (НМКРЛ) свидетельствуют о том, что он увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с пациентами, не получавшими препарат [22]. Клинические испытания продолжаются в настоящее время.

2. *Антипаразитарные препараты.* Ацетурат диминазена представляет собой ароматический диамидин, который с 1955 г. используется для борьбы с трипаносомозом у животных. Механизм действия ацетурата диминазена основан на ингибировании аэробного гликолиза и синтеза ДНК у простейших, что приводит к разрушению их клеточной структуры и гибели. Однако помимо

его применения в этой области данное соединение благодаря известному токсикологическому профилю является идеальной платформой для разработки новых терапевтических средств. Диминазен хорошо известен по механизму связывания с ДНК как АТ-специфичный узкобороздочный лиганд [23] и является конкурентом в связывании с ДНК с PARP1 [24], однако недавно было показано также, что его сродство к G-квадруплексам в 1000 раз превышает сродство к двухцепочечной ДНК с константой диссоциации, приближающейся к 1 нМ, что является одной из самых сильных аффинностей, зарегистрированных на настоящий момент [25, 26]. Эти данные представляют хорошую отправную точку для разработки новых G-квадруплексных лигандов в качестве химиотерапевтических препаратов. В качестве потенциальных противоопухолевых препаратов представляются интересными различные комплексы беренила с платиной, для которых на клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-231 и на линии Т-клеточного лейкоза человека Molt-4 показано усиление образования активных форм кислорода, уменьшение активности антиоксидантных ферментов (например, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) и уменьшение уровней антиоксидантов (глутатиона, витаминов Е и А) [27, 28]. Антипролиферативная активность платиновых производных беренила была выше, чем у цисплатина [29, 30]. Для ряда производных также показано увеличение экспрессии проапоптотического гена Вах, цитохрома С и каспазы-9 (активация митохондриального апоптотического пути) и увеличение концентрации каспазы-8 (инициирование внешнего апоптотического пути) [31].

3. *Иммуносупрессоры.* Рапамицин (сиролимус) представляет собой липофильный антибиотик и ингибитор сигнального пути mTOR, был введен в клиническую практику в 1999 г. в качестве иммуносупрессора для предотвращения отторжения трансплантатов. Поскольку опухоли многих типов характеризуются повышенной активностью mTOR, впоследствии были протестированы противоопухолевые свойства рапамицина. Для хронического миелолейкоза (ХМЛ), резистентного к иматинибу, и для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) была показана противоопухолевая активность данного препарата. Более того, было продемонстрировано, что рапамицин способен восстанавливать чувствительность к глюкокортикоидам (GC) у пациентов с ОЛЛ [5, 12]. Интересным является тот факт, что в наших исследованиях при поиске генов, отвечающих за побочное действие GC, был идентифицирован ген REDD1 (консервативный индуцируемый стрессом ингибитор mTOR). Биоинформатический скрининг предполагаемых ингибиторов REDD1 с помощью аналитической системы CMap, а затем LINCS позволил отобрать 1500 зарегистрированных лекарственных препаратов, где одним из наиболее потенциально эффективных ингибиторов являлся рапамицин. Далее в исследованиях

in vitro и *in vivo* была подтверждена способность рапамицина ингибировать REDD1 и модулировать активацию глюкокортикоидного рецептора в сторону снижения побочных эффектов [32, 33]. Таким образом, перспективность использования рапамицина в терапии гемобластозов для оптимизации ее эффективности и безопасности была показана и на молекулярном уровне. В настоящее время клинические исследования проходят ряд аналогов рапамицина, эверолимус, темсиролимус и дефоролимус. Следует отметить, что темсиролимус был введен в клиническую практику для использования в химиотерапии почечно-клеточного рака более 10 лет назад.

4. *Противосудорожные препараты.* Депакин (вальпроевая кислота, valproic acid, VPA), относящийся к семейству короткоцепочечных жирных кислот, используют в качестве препарата для лечения конвульсий и мигреней. VPA была включена в тестирование ее противоопухолевых свойств после того, как противоконвульсивное средство, 1-метил-1-циклогексанкарбоновая кислота (МССА), проявило противоопухолевую активность. Для VPA также были продемонстрированы противоопухолевые свойства на клетках лейкоза человека. В дальнейших исследованиях было показано, что VPA способна ингибировать гистоновые деацетилазы (HDAC), и, вероятно, этим объясняется ее способность подавлять жизнеспособность и инвазивный потенциал опухолевых клеток, а также стимуляцию неоангиогенеза и метастазирования [34–36]. Кроме того, было показано, что VPA подавляет продукцию цитокинов и модулирует активацию провоспалительных сигнальных каскадов в опухолевых клетках. В частности, в клетках моноцитарного лейкоза, рака предстательной железы и глиомы наблюдали подавление экспрессии IL-6 и TNF- α [1]. Более того, в клетках меланомы VPA увеличивает уровень ацетилирования белков семейства переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (signal transducers and activators of transcription, STAT), что стимулирует связывание STAT-1 с NF- κ B и снижает его активность. В клинических исследованиях было проведено тестирование VPA как противоопухолевого агента для моно- и полихимиотерапии. В испытаниях, направленных на терапию рецидивов глиобластомы, рака щитовидной железы, ОМЛ, резистентных лейкозов, мелкоклеточного РЛ (МКРЛ) и НМКРЛ, В-клеточной лимфомы, РМЖ, меланомы, рака предстательной железы и высокозлокачественных сарком, были получены результаты, свидетельствующие об эффективности VPA как противоопухолевого препарата [1].

5. *Гипотензивные препараты.* Пропранолол, относящийся к неселективным бета-адреноблокаторам, широко используется в кардиологической практике. Изначально он был предложен в качестве средства коррекции серьезного побочного эффекта преднизолона, развиваю-

щегося в ходе лечения инфантильной гемангиомы (ИГ) – обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Однако в 2008 г. группой исследователей был открыт антиангиогенный эффект препарата при лечении ИГ [37]. Дальнейшие исследования показали, что он блокирует воздействие катехоламинов на клетку, таким образом, снижая экспрессию генов, задействованных в ангиогенезе, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы (MMPs) [38, 39]. В 2014 г. FDA одобрило использование пропранолола гидрохлорида в первой линии терапии ИГ, требующей системной терапии. Кроме того, эффективность применения бета-блокаторов в онкологии продемонстрирована не только в отношении ИГ. Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* пропранолол активирует апоптоз и инициирует арест клеточного цикла в клетках злокачественной меланомы, РМЖ и рака печени [40–42]. Помимо химиотерапии, предпринимаются попытки применения препарата в хирургической практике. В частности, в пилотном исследовании периоперационное введение пропранолола снижало уровень СА-125 в сыворотке крови после операции в сравнении с пациентами, не получавшими препарат [43]. Несмотря на то, что данный проект является пилотным, полученные результаты могут стать толчком в дальнейшем исследовании пропранолола в хирургической практике.

6. Противоопухолевые препараты. Перепрофилирование противоопухолевых препаратов также широко распространено. Примером такого перепрофилирования является иринотекан, производное кампотетина, пролекарство (+)-7-Этил-10-гидроксикамфотецин-10-[1,4'-биперидин]-1'-карбоксилат гидрохлорид, которое в процессе метаболизма превращается в мощный специфический ингибитор фермента топоизомеразы I (Top1) SN-38. Механизм противоопухолевой активности иринотекана основывается на стабилизации переходных комплексов ДНК-Top1 молекулой SN-38, что препятствует последующему лигированию цепи ДНК. В процессе столкновения ДНК- или РНК-полимераз в стабильном комплексе ДНК-Top1-SN-38 происходит повреждение ДНК, что приводит к апоптозу. Наиболее изученным онкологическим заболеванием в отношении экспрессии Top1 является рак толстой кишки. Доказано, что существует положительная корреляция между уровнем экспрессии гена TOP1, количеством и активностью фермента Top1 в тканях опухоли [44]. Ингибиторы Top1, в частности иринотекан, широко применяются для лечения местнораспространенного и метастатического рака ободочной и прямой кишки [45]. Однако за последние 7–10 лет был проведен ряд исследований, подтверждающих, что повышение уровня экспрессии Top1 отмечается также при опухолях другого генеза. Так, возможно использование иринотекана в комбинации с другими химиопрепаратами при РЯ, раке желудка

и МКРЛ. Активно исследуется возможность применения иринотекана в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами при опухолях головного мозга, саркомах, немелкоклеточном раке лёгких, раке пищевода. Особый интерес представляет использование иринотекана в качестве второй линии химиотерапии метастатического РМЖ, при котором в 41 % случаев наблюдается повышение уровня экспрессии Top1 [44, 46]. Наиболее эффективным является использование иринотекана в комбинации с цетуксимабом при лечении тройного негативного РМЖ [47].

Заключение

За последние 10–15 лет интерес к перепрофилированию лекарственных препаратов резко возрос. Так, первые публикации по данной тематике в базе данных PubMed датируются 90-ми гг. XX века, и их весьма немного, в то время как за 2017–18 г. в PubMed было загружено более 200 статей, посвященных проблеме поиска нового использования уже существующих лекарств. Большие объемы накопленных знаний о биологическом действии препаратов на организм, хорошо изученные процессы фармакокинетики и фармакодинамики, а также известные молекулярные мишени действия препаратов делают перепрофилирование лекарственных средств востребованным на фармацевтическом рынке. Однако только некоторые из описанных препаратов одобрены для использования в клинической практике для терапии онкологических заболеваний (талидомид, цеlexоксид, золендроновая кислота и др.). Для многих других соединений в процессе исследований было показано, что молекулярные механизмы их действия сложнее, чем предполагалось, что, в свою очередь, может приводить к развитию осложнений, которые трудно спрогнозировать. Более того, упомянутые побочные эффекты и/или отсутствие достаточной эффективности перепрофилируемого препарата в отношении конкретного заболевания в многих случаях обнаруживают только на III фазе клинических испытаний, наиболее дорогостоящей стадии введения лекарственного средства в клинику. Соответственно, использование в разработках противоопухолевых препаратов молекул с уже известным молекулярно-биологическим профилем активности в многом упрощает задачу исследователей, но не решает полностью проблему увеличения эффективности и снижения стоимости химиотерапии онкологических заболеваний. Однако в заключение хотелось бы отметить, что в целом данная идея о перепрофилировании созвучна все более ярко проявляющейся идее существования общества в настоящее время – переходу от чрезмерного потребления ресурсов к рациональному их использованию и грамотной переработке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 17-75-20124).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta S.C., Sung B., Prasad S., Webb L.J., Aggarwal B.B. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Sep; 34 (9): 508–17. doi: 10.1016/j.tips.2013.06.005.
2. GSM GROUP. Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. Итоги 2016 г. 2016; 100.
3. Rotella D.P. Drug discovery 2012 and beyond. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 31; 3 (3): 172–3. doi: 10.1021/ml300022p.
4. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 2: 46–55.
5. Jin G., Wong S.T. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov Today.* 2014 May; 19 (5): 63744. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.005.
6. Pfister D.G. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (6): 584–6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5567.
7. Swamidass S.J. Mining small-molecule screens to repurpose drugs. *Brief Bioinform.* 2011 Jul; 12 (4): 327–35. doi: 10.1093/bib/bbr028.
8. Jin G., Fu C., Zhao H., Cui K., Chang J., Wong S.T. A novel method of transcriptional response analysis to facilitate drug repositioning for cancer therapy. *Cancer Res.* 2012 Jan 1; 72 (1): 33–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2333.
9. McCabe B., Liberante F., Mills K.I. Repurposing medicinal compounds for blood cancer treatment. *Ann Hematol.* 2015 Aug; 94 (8): 1267–76. doi: 10.1007/s00277-015-2412-1.
10. Fu C., Jin G., Gao J., Zhu R., Ballesteros-Villagrana E., Wong S.T. DrugMap Central: an on-line query and visualization tool to facilitate drug repositioning studies. *Bioinformatics.* 2013 Jul 15; 29 (14): 1834–6. doi: 10.1093/bioinformatics/btt279.
11. Zhao H., Jin G., Cui K., Ren D., Liu T., Chen P., Wong S., Li F., Fan Y., Rodriguez A., Chang J., Wong S.T. Novel modeling of cancer cell signaling pathways enables systematic drug repositioning for distinct breast cancer metastases. *Cancer Res.* 2013 Oct 15; 73 (20): 6149–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4617.
12. Houghton P.J., Morton C.L., Gorlick R., Lock R.B., Carol H., Reynolds C.P., Kang M.H., Maris J.M., Keir S.T., Kolb E.A., Wu J., Wozniak A.W., Billups C.A., Rubinstein L., Smith M.A. Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan; 9 (1): 10112. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0952.
13. Blatt J. Corey S.J. Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. *Drug Discov Today.* 2013 Jan; 18 (1–2): 4–10. doi: 10.1016/j.drudis.2012.07.009.
14. Sirota M., Dudley J.T., Kim J., Chiang A.P., Morgan A.A., Sweet-Cordero A., Sage J., Butte A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *SSCI Transl Med.* 2011 Aug 17; 3 (96): 96ra77. doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
15. Chen X., Yan C.C., Zhang X., Zhang X., Dai F., Yin J., Zhang Y. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform.* 2016 Jul; 17 (4): 696–712. doi: 10.1093/bib/bbv066.
16. Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D.L., Slikker W., Jr., Tong W. In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discov Today.* 2013 Feb; 18 (3–4): 110–5. doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
17. Wu Z., Wang Y., Chen L. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst.* 2013 Jun; 9 (6): 1268–81. doi: 10.1039/c3mb25382a.
18. Cheng F., Hong H., Yang S., Wei Y. Individualized network-based drug repositioning infrastructure for precision oncology in the panomics era. *Brief Bioinform.* 2017 Jul 1; 18 (4): 682–697. doi: 10.1093/bib/bbw051.
19. Pritchard J.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics. *Front Pharmacol.* 2017 Dec 6; 8: 896. doi: 10.3389/fphar.2017.00896.
20. Lamb J., Crawford E.D., Peck D., Modell J.W., Blat I.C., Wrobel M.J., Lerner J., Brunet J.P., Subramanian A., Ross K.N., Reich M., Hieronymus H., Wei G., Armstrong S.A., Haggarty S.J., Clemons P.A., Wei R., Carr S.A., Lander E.S., Golub T.R. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006; 313 (5795): 1929–35.
21. Duan Q., Flynn C., Niepel M., Hafner M., Muhlich J.L., Fernandez N.F., Rouillard A.D., Tan C.M., Chen E.Y., Golub T.R., Sorger P.K., Subramanian A., Ma'ayan A. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul; 42 (Web Server issue): W449–60. doi: 10.1093/nar/gku476.
22. Корман Д. Перепрофилирование лекарств для онкологии. *Практическая онкология.* 2017; 18 (1): 139–158.
23. Набережнов Д., Глазунов В., Лесовая Е., Белицкий Г., Якубовская М., Кирсанов К. Сравнительный анализ влияния узкобороздочных лигандов на активацию белка PARP1. *Современные проблемы науки и образования.* 2016 (6): 134–134.
24. Kirsanov K.I., Kotova E., Makhov P., Golovine K., Lesovaya E.A., Kolenko V.M., Yakubovskaya M.G., Tulin A.V. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. *Oncotarget.* 2014; 5 (2): 428–37.
25. Zhou J., Le V., Kalia D., Nakayama S., Mikek C., Lewis E.A., Sintim H.O. Diminazene or berenil, a classic duplex minor groove binder, binds to G-quadruplexes with low nanomolar dissociation constants and the amidine groups are also critical for G-quadruplex binding. *Mol Biosyst.* 2014; 10 (10): 2724–34.
26. Wang C., Carter-Cooper B., Du Y., Zhou J., Saeed M.A., Liu J., Guo M., Roembke B., Mikek C., Lewis E.A., Lapidus R.G., and Sintim H.O. Alkyne-substituted diminazene as G-quadruplex binders with anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2016 Aug 8; 118: 266–75. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.04.030.
27. Gegotek A., Cyunycz M., Luczaj W., Bielawska K., Bielawski K., Skrzydlewska E. The redox status of human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB231) treated with novel dinuclear berenil-platinum(II) complexes. *Pharmazie.* 2014; 69 (12): 923–8.
28. Jarocka I., Gegotek A., Bielawska A., Bielawski K., Luczaj W., Hodun T., Skrzydlewska E. Effect of novel dinuclear platinum(II) complexes on redox status of MOLT-4 leukemic cells. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Nov; 23 (9): 641–9. doi: 10.3109/15376516.2013.825359.
29. Bielawski K., Czarnomys R., Muszynska A., Bielawska A., Poplaska B. Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013 Mar; 35 (2): 254–64. doi: 10.1016/j.etap.2012.12.010.
30. Czarnomys R., Bielawska A., Muszynska A., Bielawski K. Effects of novel alkyl pyridine platinum complexes on apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Med Chem.* 2015; 11 (6): 540–50.
31. Gornowicz A., Bielawska A., Szymanowski W., Gabryel-Porowska H., Czarnomys R., Bielawski K. Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2018 Feb; 15 (2): 2340–2348. doi: 10.3892/ol.2017.7623.
32. Lesovaya E., Agarwal S., Readhead B., Vinokour E., Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Yakubovskaya M., Platanis L.C., Dudley J.T., Budunova I. Rapamycin modulates glucocorticoid receptor function, blocks atrophogene REDD1, and protects skin from steroid atrophy. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar 26. pii: S0022-202X(18)31809-8. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.045.
33. Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Lesovaya E., Yakubovskaya M., Yuen K., Guo S., Lavker R.M., Readhead B., Dudley J.T., Budunova I. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids. *EMBO Mol Med.* 2015 Jan; 7 (1): 42–58. doi: 10.15252/emmm.201404601.
34. Fischkoff S.A., Walter E.Jr. Induction of neutrophilic differentiation of human promyelocytic leukemic cells by branched-chain carboxylic acid anticonvulsant drugs. *J Biol Response Mod.* 1984; 3 (2): 132–7.
35. Gu S., Tian Y., Chlenski A., Salwen H.R., Lu Z., Raj J.U., Yang Q. Valproic acid shows a potent antitumor effect with alteration of DNA methylation in neuroblastoma. *Anticancer Drugs.* 2012; 23 (10): 1054–66.
36. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des.* 2007; 13 (33): 3378–93.
37. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Bora-levi F., Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358 (24): 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
38. Zhang L., Mai H.M., Zheng J., Zheng J.W., Wang Y.A., Qin Z.P., and Li K.L. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7 (1): 48–55.
39. Greenberger S., Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1 (1): a006460.
40. Kuang X., Qi M., Peng C., Zhou C., Su J., Zeng W., Liu H., Zhang J., Chen M., Shen M., Xie X., Li F., Zhao S., Li Q., Luo Z., Chen J., Tao J., He Y., Chen X. Propranolol enhanced the anti-tumor effect of sunitinib by inhibiting proliferation and inducing G0/G1/S phase arrest in malignant melanoma. *Oncotarget.* 2017 Nov 25; 9 (1): 802–811. doi: 10.18632/oncotarget.22696.
41. Montoya A., Amaya C.N., Belmont A., Diab N., Trevino R., Villanueva G., Rains S., Sanchez L.A., Badri N., Otoukesh S., Khammani-vong A., Liss D., Baca S.T., Aguilera R.J., Dickerson E.B., Torabi A., Dwivedi A.K., Abbas A., Chambers K., Bryan B.A., Nahleh Z. Use of non-selective beta-blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Jan 24; 8 (4): 6446–6460. doi: 10.18632/oncotarget.14119.
42. Wang F., Liu H., Wang F., Xu R., Wang P., Tang F., Zhang X., Zhu Z., Lv H., and Han T. Propranolol suppresses the proliferation and induces the

apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018 Apr; 17 (4): 5213–5221. doi: 10.3892/mmr.2018.8476.

43. Jang H.I., Lim S.H., Lee Y.Y., Kim T.J., Choi C.H., Lee J.W., Kim B.G., Bae D.S. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Mar; 60 (2): 170–177. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.170.

44. Stenvang J., Kumler I., Nygard S.B., Smith D.H., Nielsen D., Brunner N., Moreira J.M. Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug development. *Front Oncol.* 2013 Dec 25; 3: 313. doi: 10.3389/fonc.2013.00313.

45. Horisberger K., Erben P., Muesle B., Woernle C., Stroebel P., Kaehler G., Wenz F., Hochhaus A., Post S., Willeke F., Hofheinz R.D.; MARGIT

(Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2009 Jul; 20 (6): 519–24. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832b53ff.

46. Lan H., Li Y., Lin C.Y. Irinotecan as a palliative therapy for metastatic breast cancer patients after previous chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (24): 10745–8.

47. Kumler I., Brunner N., Stenvang J., Balslev E., Nielsen D.L. A systematic review on topoisomerase I inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr; 138 (2): 347–58. doi: 10.1007/s10549-013-2476-3.

Поступила 6.04.18
Принята в печать 7.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савинкова Алена Валерьевна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 9805-7127. Researcher ID (WOS): K-6838-2018. Author ID (Scopus): 985189.

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

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

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

Лылова Евгения Сергеевна, студент, Московский технологический университет (г. Москва, Россия). E-mail: e.s.lylova@gmail.com.

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

Портянникова Александра Юрьевна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru.

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

Холодова Алена Витальевна, студент, Московский технологический университет (г. Москва, Россия). E-mail: kholodova.alyna@yandex.ru.

Власова Ольга Александровна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Фетисов Тимур Игоревич, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: timkatryam@yandex.ru SPIN-код (РИНЦ): 6890-8393. Author ID (Scopus): 974443.

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru SPIN-код (РИНЦ): 7329-7263. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 184421. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Белицкий Геннадий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: belitsga@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 4037-0033. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 107231.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 6858-3880. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. Author ID (Scopus): 583045. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Лесовая Екатерина Андреевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru. SPIN-код (РИНЦ): 7593-2167. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. Author ID (Scopus): 583044. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов,
о котором необходимо сообщить**

VARIANTS AND PERSPECTIVES OF DRUG REPURPOSING FOR CANCER TREATMENT

**A.V. Savinkova¹, E.M. Zhidkova¹, L.R. Tilova¹, M.D. Lavrova², E.S. Lylova³,
K.A. Kuzin, A.Yu. Portyannikova¹, V.P. Maximova¹, A.V. Kholodova³,
O.A. Vlasova¹, T.I. Fetisov¹, K.I. Kirsanov¹, G.A. Belitskiy¹,
M.G. Yakubovskaya¹, E.A. Lesovaya^{1,4}**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
 24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: alenka.savinkova@mail.ru¹
 D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²
 9, Miusskaya sq., 125047-Moscow, Russia. E-mail: mahoonny@mail.ru²
 Moscow Technological University, Moscow, Russia³
 78, Vernadsky Avenue, Moscow-119454, Russia. E-mail: e.s.lylova@gmail.com³
 I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia⁴
 9, Vysokovoltynaya Str., 390026-Ryazan, Russia. E-mail: lesovenok@yandex.ru⁴

Abstract

Recently many new approaches for repurposing or repositioning of the clinically used drugs have been developed. Drug repurposing allows not only to use known schemes for the synthesis of biologically active compounds, but also to avoid multiple studies that are necessary for drug approval process – analysis of pharmacokinetics, carcinogenicity, acute and chronic toxicity, including cardiotoxicity, nephrotoxicity, allergenicity etc. It makes possible to reduce the number of experimental studies as well as costs of investigations. In cancer research drug repurposing includes screening for medicines used nowadays for the treatment of patients with non-cancer diseases which possess anticancer activity or able to enhance the effects of the standard anticancer chemotherapy, and search for new applications of known anticancer drugs for the treatment of different cancer types. Scientific rationale for the search of the compounds with potential anticancer properties among drugs with different applications is based on the multiple cross-talks of signaling pathways, which can inhibit cell proliferation. Modern advances in genomics, proteomics and bioinformatics, development of permanently improving databases of drug molecular effects and high throughput analytical systems allow researchers to analyze simultaneously a large bulk of existing drugs and specific molecular targets. This review describes the main approaches and resources currently used for the drug repurposing, as well as a number of examples.

Key words: drug repurposing, cancer, databases on xenobiotics' effects, repurposing approaches.

REFERENCES

- Gupta S.C., Sung B., Prasad S., Webb L.J., Aggarwal B.B. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Sep; 34 (9): 508–17. doi: 10.1016/j.tips.2013.06.005.
- GSM GROUP. Analytical report. Pharmaceutical market in Russia. Results of 2016. 2016; 100. [in Russian]
- Rotella D.P. Drug discovery 2012 and beyond. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 31; 3 (3): 172–3. doi: 10.1021/ml300022p.
- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 2: 46–55. [in Russian]
- Jin G., Wong S.T. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov Today.* 2014 May; 19 (5): 63744. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.005.
- Pfister D.G. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (6): 584–6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5567.
- Swamidass S.J. Mining small-molecule screens to repurpose drugs. *Brief Bioinform.* 2011 Jul; 12 (4): 327–35. doi: 10.1093/bib/bbr028.
- Jin G., Fu C., Zhao H., Cui K., Chang J., Wong S.T. A novel method of transcriptional response analysis to facilitate drug repositioning for cancer therapy. *Cancer Res.* 2012 Jan 1; 72 (1): 33–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2333.
- McCabe B., Liberante F., Mills K.I. Repurposing medicinal compounds for blood cancer treatment. *Ann Hematol.* 2015 Aug; 94 (8): 1267–76. doi: 10.1007/s00277-015-2412-1.
- Fu C., Jin G., Gao J., Zhu R., Ballesteros-Villagrana E., Wong S.T. DrugMap Central: an on-line query and visualization tool to facilitate drug repositioning studies. *Bioinformatics.* 2013 Jul 15; 29 (14): 1834–6. doi: 10.1093/bioinformatics/btt279.
- Zhao H., Jin G., Cui K., Ren D., Liu T., Chen P., Wong S., Li F., Fan Y., Rodriguez A., Chang J., Wong S.T. Novel modeling of cancer cell signaling pathways enables systematic drug repositioning for distinct breast cancer metastases. *Cancer Res.* 2013 Oct 15; 73 (20): 6149–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4617.
- Houghton P.J., Morton C.L., Gorlick R., Lock R.B., Carol H., Reynolds C.P., Kang M.H., Maris J.M., Keir S.T., Kolb E.A., Wu J., Wozniak A.W., Billups C.A., Rubinstein L., Smith M.A. Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan; 9 (1): 10112. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0952.
- Blatt J., Corey S.J. Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. *Drug Discov Today.* 2013 Jan; 18 (1–2): 4–10. doi: 10.1016/j.drudis.2012.07.009.
- Sirota M., Dudley J.T., Kim J., Chiang A.P., Morgan A.A., Sweet-Cordero A., Sage J., Butte A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *SSci Transl Med.* 2011 Aug 17; 3 (96): 96ra77. doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
- Chen X., Yan C.C., Zhang X., Zhang X., Dai F., Yin J., Zhang Y. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform.* 2016 Jul; 17 (4): 696–712. doi: 10.1093/bib/bbv066.
- Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D.L., Slikker W., Jr., Tong W. In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discov Today.* 2013 Feb; 18 (3–4): 110–5. doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
- Wu Z., Wang Y., Chen L. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst.* 2013 Jun; 9 (6): 1268–81. doi: 10.1039/c3mb25382a.
- Cheng F., Hong H., Yang S., Wei Y. Individualized network-based drug repositioning infrastructure for precision oncology in the panomics era. *Brief Bioinform.* 2017 Jul 1; 18 (4): 682–697. doi: 10.1093/bib/bbw051.
- Pritchard J.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics. *Front Pharmacol.* 2017 Dec 6; 8: 896. doi: 10.3389/fphar.2017.00896.
- Lamb J., Crawford E.D., Peck D., Modell J.W., Blat I.C., Wrobel M.J., Lerner J., Brunet J.P., Subramanian A., Ross K.N., Reich M., Hieronymus H., Wei G., Armstrong S.A., Haggarty S.J., Clemons P.A., Wei R., Carr S.A., Lander E.S., Golub T.R. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006; 313 (5795): 1929–35.
- Duan Q., Flynn C., Niepel M., Hafner M., Muhlich J.L., Fernandez N.F., Rouillard A.D., Tan C.M., Chen E.Y., Golub T.R., Sorger P.K., Subramanian A., Ma'ayan A. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul; 42 (Web Server issue): W449–60. doi: 10.1093/nar/gku476.
- Korman D. Drug repurposing in oncology. *Practical Oncology.* 2017; 18 (1): 139–158. [in Russian]
- Naberezhnov D., Glazunov V., Lesovaya E., Belitsky G., Yakubovskaya M., Kirsanov K. Influence of minor groove binding ligands on PARP1 activation: comparative analysis. *Modern Problems of Science and Education.* 2016; 6: 134–134. [in Russian]
- Kirsanov K.I., Kotova E., Makhov P., Golovine K., Lesovaya E.A., Kolenko V.M., Yakubovskaya M.G., Tulin A.V. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. *Oncotarget.* 2014; 5 (2): 428–37.

25. Zhou J., Le V., Kalia D., Nakayama S., Mikek C., Lewis E.A., Sintim H.O. Diminazene or berenil, a classic duplex minor groove binder, binds to G-quadruplexes with low nanomolar dissociation constants and the amidine groups are also critical for G-quadruplex binding. *Mol Biosyst.* 2014; 10 (10): 2724–34.
26. Wang C., Carter-Cooper B., Du Y., Zhou J., Saeed M.A., Liu J., Guo M., Roembke B., Mikek C., Lewis E.A., Lapidus R.G., and Sintim H.O. Alkyne-substituted diminazene as G-quadruplex binders with anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2016 Aug 8; 118: 266–75. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.04.030.
27. Gegotek A., Cyunczyk M., Luczaj W., Bielawska A., Bielawski K., Skrzydlewska E. The redox status of human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB231) treated with novel dinuclear berenil-platinum(II) complexes. *Pharmazie.* 2014; 69 (12): 923–8.
28. Jarocka I., Gegotek A., Bielawska A., Bielawski K., Luczaj W., Hordun T., Skrzydlewska E. Effect of novel dinuclear platinum(II) complexes on redox status of MOLT-4 leukemic cells. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Nov; 23 (9): 641–9. doi: 10.3109/15376516.2013.825359.
29. Bielawski K., Czarnomysy R., Muszynska A., Bielawska A., Poplaska B. Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013 Mar; 35 (2): 254–64. doi: 10.1016/j.etap.2012.12.010.
30. Czarnomysy R., Bielawska A., Muszynska A., Bielawski K. Effects of novel alkyl pyridine platinum complexes on apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Med Chem.* 2015; 11 (6): 540–50.
31. Gornowicz A., Bielawska A., Szymanowski W., Gabryel-Porowska H., Czarnomysy R., Bielawski K. Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2018 Feb; 15 (2): 2340–2348. doi: 10.3892/ol.2017.7623.
32. Lesovaya E., Agarwal S., Readhead B., Vinokour E., Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Yakubovskaya M., Platanius L.C., Dudley J.T., Budunova I. Rapamycin modulates glucocorticoid receptor function, blocks atrophogene REDD1, and protects skin from steroid atrophy. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar 26. pii: S0022-202X(18)31809-8. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.045.
33. Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Lesovaya E., Yakubovskaya M., Yuen K., Guo S., Lavker R.M., Readhead B., Dudley J.T., Budunova I. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids. *EMBO Mol Med.* 2015 Jan; 7 (1): 42–58. doi: 10.15252/emmm.201404601.
34. Fischkoff S.A., Walter E.Jr. Induction of neutrophilic differentiation of human promyelocytic leukemic cells by branched-chain carboxylic acid anticonvulsant drugs. *J Biol Response Mod.* 1984; 3 (2): 132–7.
35. Gu S., Tian Y., Chlenski A., Salwen H.R., Lu Z., Raj J.U., Yang Q. Valproic acid shows a potent antitumor effect with alteration of DNA methylation in neuroblastoma. *Anticancer Drugs.* 2012; 23 (10): 1054–66.
36. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des.* 2007; 13 (33): 3378–93.
37. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Bora-levi F., Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358 (24): 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
38. Zhang L., Mai H.M., Zheng J., Zheng J.W., Wang Y.A., Qin Z.P., and Li K.L. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7 (1): 48–55.
39. Greenberger S., Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1 (1): a006460.
40. Kuang X., Qi M., Peng C., Zhou C., Su J., Zeng W., Liu H., Zhang J., Chen M., Shen M., Xie X., Li F., Zhao S., Li Q., Luo Z., Chen J., Tao J., He Y., Chen X. Propranolol enhanced the anti-tumor effect of sunitinib by inhibiting proliferation and inducing G0/G1/S phase arrest in malignant melanoma. *Oncotarget.* 2017 Nov 25; 9 (1): 802–811. doi: 10.18632/oncotarget.22696.
41. Montoya A., Amaya C.N., Belmont A., Diab N., Trevino R., Vil-lanueva G., Rains S., Sanchez L.A., Badri N., Otoukesh S., Khammanivong A., Liss D., Baca S.T., Aguilera R.J., Dickerson E.B., Torabi A., Dwivedi A.K., Abbas A., Chambers K., Bryan B.A., Nahleh Z. Use of non-selective beta-blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Jan 24; 8 (4): 6446–6460. doi: 10.18632/oncotarget.14119.
42. Wang F., Liu H., Wang F., Xu R., Wang P., Tang F., Zhang X., Zhu Z., Lv H., and Han T. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018 Apr; 17 (4): 5213–5221. doi: 10.3892/mmr.2018.8476.
43. Jang H.I., Lim S.H., Lee Y.Y., Kim T.J., Choi C.H., Lee J.W., Kim B.G., Bae D.S. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Mar; 60 (2): 170–177. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.170.
44. Stenvang J., Kumler I., Nygard S.B., Smith D.H., Nielsen D., Brunner N., Moreira J.M. Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug development. *Front Oncol.* 2013 Dec 25; 3: 313. doi: 10.3389/fonc.2013.00313.
45. Horisberger K., Erben P., Muesle B., Woernle C., Stroebel P., Kaehler G., Wenz F., Hochhaus A., Post S., Willeke F., Hofheinz R.D.; MARGIT (Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2009 Jul; 20 (6): 519–24. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832b53ff.
46. Lan H., Li Y., Lin C.Y. Irinotecan as a palliative therapy for metastatic breast cancer patients after previous chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (24): 10745–8.
47. Kumler I., Brunner N., Stenvang J., Balslev E., Nielsen D.L. A systematic review on topoisomerase I inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr; 138 (2): 347–58. doi: 10.1007/s10549-013-2476-3.

Received 6.04.18

Accepted 7.05.18

ABOUT THE AUTHORS

Alena V. Savinkova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru. Researcher ID (WOS): K-6838-2018. Author ID (Scopus): 985189.

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

Leyla R. Tilova, Postgraduate, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: uhtishkachik@mail.ru.

Maria D. Lavrova, Student, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: mahoony@mail.ru.

Eugenia S. Lylova, Student, Moscow Technological University (Moscow, Russia). E-mail: e.s.lylova@gmail.com.

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

Alexandra Yu. Portyannikova, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru.

Varvara P. Maximova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lavarvar@gmail.com.

Alyona V. Kholodova, Student, Moscow Technological University (Moscow, Russia). E-mail: kholodova.aliona@yandex.ru.

Olga A. Vlasova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Timur I. Fetisov, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: timkatryam@yandex.ru. Author ID (Scopus): 974443.

Kirill I. Kirsanov, PhD, Head of Laboratory of Chemical Carcinogens, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 184421. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Gennady A. Belitsky, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: belitsga@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 107231.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, PhD, DSc, Head of Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. Author ID (Scopus): 583045. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Ekaterina A. Lesovaya, PhD, Senior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. Author ID (Scopus): 583044. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

The work was supported by the RSF (project 17-75-20124).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д. Полимиксин в клинической практике онколога. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-88-93.

For citation: Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D. Polymixin in oncology clinical practice. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 88–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-88-93.

ПОЛИМИКСИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГА

Н.В. Дмитриева¹, И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹,
И.В. Терещенко¹, Е.Д. Григорьевский²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

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

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Россия²

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: zlatadoc@list.ru²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные об антибиотике из класса полимиксинов, активном в отношении мультирезистентных (MDR) грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций, включая *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Материал и методы.** В обзор включены данные клинических, а также *in vitro* исследований за период 1998–2017 гг. Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и других. **Результаты.** Анализ данных показал наличие синергизма и аддитивной активности полимиксина в комбинации с карбапенемами, рифампицином, азитромицином, однако прямой корреляции полученных экспериментальными данными по эффективности добавления азитромицина и рифампицина нет, так как в клинической практике чаще всего используются комбинации с карбапенемами или другими антибиотиками. В клинических исследованиях при госпитальных пневмониях, в том числе ВАП, клиническая эффективность полимиксина В варьировала от 38 до 88 % при использовании его в комбинации с другими антибиотиками в зависимости от схемы лечения и основной патологии. Высокие нефро- и нейротоксичность полимиксина, наблюдавшиеся в ранних исследованиях, могут объясняться отсутствием понимания его токсикодинамики или использования неправильной дозы и не подтверждаются более поздними исследованиями. **Заключение.** Эффективность полимиксина В, возможность включения его в комбинации и меньшая, чем ранее ожидалось, токсичность способствовали «возрождению» препарата и включению в арсенал средств, активных при лечении MDR-грамотрицательных инфекций.

Ключевые слова: множественная лекарственная резистентность, MDR-грамотрицательные микроорганизмы, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, полимиксин В, онкологические больные.

Широкое распространение нозокомиальных инфекций, вызываемых бактериями с приобретенной резистентностью к почти всем доступным антибиотикам (множественно- и высокорезистентные штаммы), серьезно осложняет возможный выбор антибиотикотерапии у больных с инфекционными осложнениями [1, 2]. Особую актуальность эта проблема приобретает в онкологической клинике у больных с дефектами иммунной системы [3]. Недостаточное количество антибиотиков, активных в отношении множественно- (MDR) и высокорезистентных (XDR) штаммов грамотрицательных микроорганизмов, способствовало «возрождению» антибиотиков класса полимиксинов [4]. Полимиксин В и полимиксин Е (колистин) считаются

антибиотиками, дающими «последнюю возможность» (англ. – last resort) получения эффекта и применяемыми в качестве попытки отчаяния при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой [5]. В нашей стране колистин доступен только в ингаляционной форме, в то время как полимиксин В имеется в лекарственной форме для парентерального введения. 1 миллиграмм полимиксина В сульфата эквивалентен 10 000 МЕ [4]. Полимиксин В *in vitro* обладает быстрой бактерицидной активностью в отношении основных MDR и XDR грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Приобретенная устой-

чивость этих микроорганизмов к полимиксину В по-прежнему встречается редко [6]. С позиции современного подхода, комбинированная терапия является предпочтительной в лечении инфекций, вызванных *MDR* и *XDR* микроорганизмами, так как более эффективна и снижает вероятность развития резистентности в сравнении с монотерапией [5, 7]. Комбинации полимиксина В с другими антибиотиками в исследованиях *in vitro*, синергизм и аддитивная активность полимиксинов в сочетании с другими антибиотиками были продемонстрированы в ряде исследований. Так, комбинация полимиксина В и рифампицина, изученная на пяти различных изолятах *MDR A. baumannii*, была синергидной в трех и аддитивной в двух случаях [8]. В исследовании J. Yoon et al. (2004) на 8 различных изолятах *A. baumannii* тройная комбинация полимиксин В-рифампицин-имипенем была синергидной по отношению ко всем изолятам [9]. Причем при изучении зависимости гибели бактерий от времени экспозиции антибиотика (англ. — time-kill study) было показано, что все исследуемые микроорганизмы элиминировались в течение 24 ч, чего не наблюдалось при использовании каждого антибиотика в отдельности [9].

Также был продемонстрирован *in vitro* эффект комбинации полимиксина В и азитромицина или рифампицина в отношении 24 штаммов *A. baumannii* [10]. При комбинации азитромицина 4 мг/л с полимиксином В отмечался синергизм в отношении 20 изолятов, включая два резистентных к полимиксину штамма, а в отношении 4 изолятов наблюдался аддитивный эффект. Комбинация рифампицина (1 мг/л) и полимиксина В продемонстрировала синергизм в отношении половины изолятов и аддитивный эффект у остальных [10]. В другом исследовании изучалась комбинация полимиксина В и рифампицина в отношении 16 штаммов *K. pneumoniae* — продуцента карбапенемазы КРС-2, включая 6 отличающихся штаммов и 10 изолятов, представляющих собой 2 других риботипа [11]. Комбинация полимиксина В (1 мг/л) с рифампицином (1 мг/л) была синергидна в отношении 15 из 16 изолятов. Комбинация полимиксина В (0,5 × МИК) с имипенемом (4 мг/л) была синергидна в отношении 10 из 16 изолятов, но была антагонистической для трех изолятов. При этом добавление имипенема (4 мг/л) к комбинации полимиксина В (0,5 × МИК) и рифампицина (1 мг/л) было неэффективно [11]. В исследовании D. Landman et al. (2005) на 10 изолятах *MDR P. aeruginosa*, включающих 7 различных риботипов, был показан синергизм полимиксина В в сочетании с азитромицином в концентрации 4 мг/л в отношении 6 изолятов, полимиксина В в комбинации с имипенемом 4 мг/л в отношении двух изолятов и с рифампицином 1 мг/л — в отношении одного изолята. Наиболее эффективной была комбинация из трех лекарственных препаратов [12]. Следует

иметь в виду, что прямой корреляции полученных экспериментальным путем данных по эффективности добавления азитромицина или рифампицина к полимиксину В нет. В клинических исследованиях использовались другие комбинации, которые следует тщательно изучить и при необходимости применять в связи с ограниченным арсеналом антибиотиков, действующих на мультирезистентные грамотрицательные бактерии.

В клинических исследованиях по лечению резистентных грамотрицательных инфекций получены интересные данные. В клиническом исследовании полимиксин В применяли у 60 пациентов с внутрибольничными инфекциями (в большинстве случаев при вентилятор-ассоциированных пневмониях), вызванными *A. baumannii*. Внутривенную дозу полимиксина В корректировали в соответствии с клиренсом креатинина (КК): при КК 20–50 мл/мин вводили 75 % от общей суточной дозы, равной 2,5 мг/кг; при КК менее 20 мл/мин вводили 33 % от общей суточной дозы [13]. Общая летальность в исследуемой группе составила 20 %. Элиминация бактерий имела место у 88 % пациентов; исследование антибиотикочувствительности показало, что в оставшихся случаях персистировавшие бактерии по-прежнему были чувствительны к полимиксину. При этом 90 % больных получали комбинированное лечение полимиксином В и одним из антибиотиков, активных в отношении синегнойной палочки и *A. baumannii* [13]. В другое исследование были включены пациенты, получившие только комбинированную терапию [14]. Из них в отделениях реанимации и интенсивной терапии находились 92 % пациентов, у 88 % — проводилась ИВЛ. У всех пациентов были инфекции дыхательных путей, вызванные *A. baumannii* (55 %), *P. aeruginosa* (41 %) и *Alcaligenes xylosoxidans* (3 %). Только 7 штаммов *A. baumannii* и 5 штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В. Поскольку все пациенты одновременно получали и другие антибиотики, оценить эффективность полимиксина В было затруднительно. Общая летальность составила 48 %. В процессе дальнейшего наблюдения были получены 22 культуры микроорганизмов, причем в 9 случаях наблюдался достигнутый поздно (на фоне длительной терапии) микробиологический эффект. Устойчивости к полимиксину В во время лечения не наблюдалось [14]. К.Р. Holloway et al. (2006) опубликовали результаты лечения 37 пациентов с инфекциями, вызванными чувствительными к полимиксину штаммами *A. baumannii* [15]. Терапию полимиксином В получали 33 больных, в 27 случаях проводилась монотерапия данным препаратом. В основном лечение проводилось по поводу ВАП. На фоне лечения полимиксином В умерли 9 (27 %) пациентов. Микробиологический эффект был достигнут у 17 (81 %) пациентов из 21 [15]. В другом исследовании 13 пациентов по-

лучали внутривенное лечение полимиксином В по поводу инфекций, вызванных *MDR* штаммами *P. aeruginosa*, продуцирующими металло-бета-лактамазы [16]. Общая летальность составила 54 %. Из шести пациентов, получавших полимиксин В по поводу ВАП, четверо (67 %) умерли в течение 30 дней после начала терапии [16]. G.H. Pereira et al. (2007) описали результаты лечения 19 пациентов, получавших ингаляционный полимиксин В [17]. У 14 из 19 больных имела место нозокомиальная пневмония, а 11 больным проводилась ИВЛ. Все они одновременно получали полимиксин В внутривенно. *P. aeruginosa* была выделена в 11 из 14 случаев. У 13 (94 %) больных отмечался хороший клинический эффект при лечении пневмонии. Несмотря на это, 9 (64 %) из 14 пациентов умерли во время пребывания в стационаре. Интересно, что некоторые из пациентов ранее не отвечали на терапию внутривенным полимиксином В. Это свидетельствует о необходимости дополнительного исследования фармакокинетики в/в и ингаляционной формы полимиксина В у больных пневмонией [17]. M. Ostronoff et al. (2006) описали два случая успешного лечения целлюлита/флегмоны, вызванных *MDR P. aeruginosa* (один из которых был осложнен бактериемией), у пациентов с нейтропенией. Полимиксин В сочетали с рифампицином. Доза полимиксина В составляла 1,0 мг/кг внутривенно каждые 12 ч [18]. В наблюдательном исследовании Crusio R. et al. (2014) оценивали различные комбинации полимиксина В при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями, в том числе *A.baumannii* (n=34), *K.pneumoniae* (n=25), *P.aeruginosa* (n=11), и смешанной грамотрицательной микрофлорой (n=34). Бактериемия присутствовала у 5 больных.

Клиническая и микробиологическая эффективность, а также летальность во время пребывания в стационаре и через 6 мес оценивались в 5 лечебных группах (рис. 1). Достоверных различий в летальности в зависимости от схемы лечения не отмечено. Во время пребывания в стационаре летальность зависела от возраста больного, тяжести инфекции и оценки больного по шкале Charlson [19]. В целом, несмотря на то, что терапия полимиксином В в комбинации с другими антибиотиками при тяжелых инфекциях, вызванных *MDR* и *XDR* грамотрицательными бактериями, представляется привлекательным вариантом, достаточного количества клинических данных, показывающих преимущество комбинаций перед монотерапией полимиксином В, нет [6].

Производилась подробная оценка токсичности препарата. Нефро- и нейротоксичность являются наиболее частыми токсическими эффектами при парентеральном введении полимиксинов [19, 20]. При этом токсичность, наблюдавшаяся в ранних клинических исследованиях с использованием колистиметата натрия (полимиксина Е), скорее всего, объясняется отсутствием понимания его фармакокинетики, фармакодинамики и токсикодинамики, а также неверно выбранной дозировкой [19]. Также следует отметить, что большинство исследований, посвященных оценке токсичности полимиксинов, проводили с использованием метансульфоната колистина, и они не обязательно отражают токсичность полимиксина В [6].

Основываясь на данных систематического обзора «старых» публикаций и ограниченного количества последних публикаций, M.E. Falagas et al. (2006) пришли к выводу, что показатели нефротоксичности при применении полимиксинов в

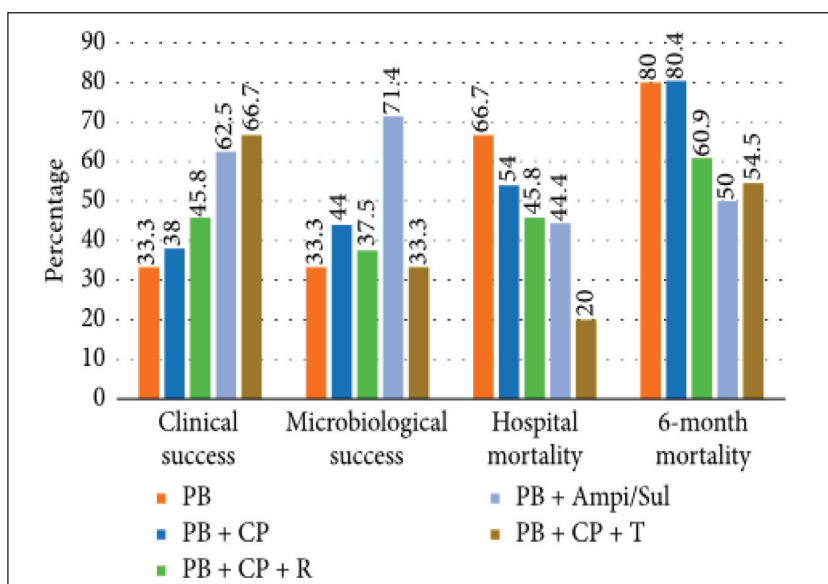


Рис. 1. Сравнение эффективности и смертности при использовании различных комбинаций полимиксина В (по оси абсцисс, слева направо: клинический эффект, микробиологический эффект, смертность во время пребывания в стационаре, смертность через 6 мес; по оси ординат – процент).

Примечания: PB – полимиксин В, CP – карбапенем, R – рифампицин, Ampi/Sul – ампициллин-сульбактам, T – тигециклин)

последних исследованиях были значительно ниже, чем в более ранних [20]. Показатели почечной токсичности в недавних исследованиях варьировали от 0 до 37 % [20], а для полимиксина В – в пределах 10–21 % [6]. Поэтому клиницисты должны внимательно относиться к возможному развитию нефротоксичности; следует корректировать дозу полимиксинов в соответствии с почечной функцией, по возможности избегать одновременного введения других потенциально нефротоксичных препаратов, а также проводить мониторинг с целью выявления нарушения функции почек [6]. Нейротоксичность полимиксинов встречается значительно реже, чем нефротоксичность, протекает более мягко и разрешается после прекращения терапии [20]. Тем не менее при введении полимиксинов наблюдались головокружение, генерализованная мышечная слабость, парестезии лица и периферические парестезии, частичная глухота, зрительные нарушения, вертиго, спутанность сознания, галлюцинации, судороги и атаксия, хотя в большинстве исследований, в которых были выявлены эти побочные явления, использовался колистин (метансульфонат) [20]. В последних исследованиях нейротоксичность также встречалась реже по сравнению с более ранними исследованиями [6]. За последние 15 лет не было зарегистрировано индуцированных полимиксинами нервно-мышечной блокады или апноэ [20]. Судороги и нейромышечная слабость, возможно, связанные с полимиксином В, были зарегистрированы в двух случаях [14]. К.Р. Holloway et al. (2006) наблюдали связанные с в/в введением полимиксина В изменение психического статуса в одном (3 %) случае и дистальные парестезии в другом (3 %) случае [15]. Другие побочные реакции включали сыпь, зуд, дерматит и лекарственную лихорадку, что, вероятно, связано с высвобождением гистамина под действием полимиксина В [20]. Недавно был описан случай рабдомиолиза, потенциально

связанного с внутривенно введенным колистином (метансульфонатом), однако он требует дальнейшего изучения [21]. Риск врожденных аномалий у младенцев, матери которых получали парентеральный полимиксин В во время беременности, маловероятен [22]. Однако эта оценка основана на одном клиническом исследовании. В целом имеются очень ограниченные данные о тератогенном действии полимиксина В у экспериментальных животных, что требует дополнительных исследований [6].

Таким образом, в последние годы в медицинской практике отмечается возрождение полимиксина В, использование которого обусловлено ограниченным спектром антибиотиков для лечения мультирезистентных грамотрицательных инфекций. Это особенно актуально для онкологической клиники, где у всех больных имеются дефекты иммунной системы и развитие инфекций, вызванных множественно- и высокорезистентными штаммами, может быть фатальным. Исследования, проводимые в мире, продемонстрировали, что применение полимиксина В в монотерапии или в комбинациях с карбапенемами, рифамипицином и некоторыми другими препаратами может быть эффективно в отношении нозокомиальных инфекций, вызванных множественно- и высокорезистентными штаммами, продуцентами карбапенемаз – *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. При этом данные последних исследований свидетельствуют о меньшем числе побочных эффектов, чем результаты ранних исследований, что может быть связано с более адекватным дозированием и делает желательным проведение современных ФК-ФД исследований. Использование комбинированной терапии с включением полимиксина В в онкологическом стационаре у больных с инфекционными осложнениями, вызванными резистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, оправдано и необходимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами *A. baumannii*. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (3): 62–66. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66.
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Терещенко И.В., Соколова Е.Н. Распространенность нозокомиальных микроорганизмов в онкологической клинике. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (9): 619–620.
4. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother. 1999; 33: 9607.
5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г. Сепсис. Избранные вопросы диагностики и лечения. М.: АБВ-пресс, 2018. 161–202.
6. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 1206–121.

7. Garg S.K., Singh O., Juneja D., Tyagi N., Khurana A.S., Qamra A., Motlekar S., Barkate H. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-Negative Infections: An Overview of Current Evidence. Crit Care Res Pract. 2017; 2017: 3635609. doi: 10.1155/2017/3635609.
8. Tascini C., Menichetti F., Bozza S., Del Favero A., Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1998 Aug; 42 (2): 270–1.
9. Yoon J., Urban C., Terzian C., Mariano N., Rahal J.J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Mar; 48 (3): 753–7.
10. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., Oyedra E., Lal H., Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000; 31: 101–6.
11. Bratu S., Tolane P., Karumudi U., Quale J., Mooty M., Nichani S., Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 128–32.
12. Landman D., Bratu S., Alam M., Quale J. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin. B. J Antimicrob Chemother. 2005; 55: 954–7.
13. Ouderkerk J.P., Nord J.A., Turett G.S., Kislak J.W. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by

multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Aug; 47 (8): 2659–62.

14. Sobieszcyk M.E., Furuya E.Y., Hay C.M., Pancholi P., Della-Latta P., Hammer S.M., Kubin C.J. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 566–9.

15. Holloway K.P., Roupheal N.G., Wells J.B., King M.D., Blumberg H.M. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1939–45.

16. Zavascki A.P., Barth A.L., Fernandes J.F., Moro A.L., Gonçalves A.L., Goldani L.Z. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006; 10: R114.

17. Pereira G.H., Muller P.R., Levin A.S. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 58: 235–40.

18. Ostronoff M., Ostronoff F., Sucupira A., Souto Maior A.P., Caniza M., Florêncio R., Domingues M.C., Calixto R., Mattias K. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully

treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis.* 2006; 10: 339–40.

19. Crusio R., Rao S., Changawala N., Paul V., Tiu C., van Ginkel J., Chapnick E., Kupfer Y. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria treated with Polymyxin B-based combination therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2014; 46 (1): 1–8.

20. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. Colistin: re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 589–60.

21. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.

22. Evagelopoulou P., Katsaros A., Myrianthefts P., Karatzas S., Boutzouka E., Fildissis G., Baltopoulos G. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 556–7.

23. Kazy Z., Puho E., Czeizei A.E. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2005; 20: 181–2.

Поступила 22.03.18
Принята в печать 16.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. Autor ID (РИНЦ): 243733. Autor ID (SCOPUS): 56338598600.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875. Autor ID (РИНЦ): 710090. Autor ID (SCOPUS): 6701329760.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191. Autor ID (РИНЦ): 710236. Autor ID (SCOPUS): 57200538935.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 1991-2017. Autor ID (РИНЦ): 266234. Autor ID (SCOPUS): 6603332319.

Терешенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия), in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586. Autor ID (РИНЦ): 929834. Autor ID (SCOPUS): 57193277015.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 5-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.com. SPIN-код: 9407-3958. Autor ID (SCOPUS): 57500542289.

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

POLYMYXIN IN ONCOLOGY CLINICAL PRACTICE

**N.V. Dmitrieva¹, I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹,
I.V. Tereshchenko¹, E.D. Grigorievsky²**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia.
E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

I.M. Seshenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²
8, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru²

Abstract

The purpose of the study was to present data on polymyxin-based antibiotics with activity against infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. **Material and methods.** The review includes data from clinical as well as in vitro studies for the period 1998–2017. The search for relevant sources was carried out in the Medline, Cochrane Library, Elibrary and other databases. **Results.** The analysis of the data showed the presence of synergism and additive activity of polymyxin in combination with carbapenems, rifampicin and azithromycin. However, experimental data showed no direct positive correlation between combination of polymyxin and azithromycin/rifampicin. In clinical studies, in hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, the clinical response rate of polymyxin B combined with other antibiotics ranged from 38 % to 88 %. High nephro-

and neurotoxicity of polymyxin observed in previous studies can be explained by a lack of understanding of its toxicodynamics or the use of an incorrect dose. **Conclusion.** Polymyxin B in combination with other antibiotics is a promising treatment against infectious complications caused by multidrug resistant Gram-negative bacteria.

Key words: multidrug resistance, Gram-negative bacteria, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, polymyxin B, cancer patients.

REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of increasing resistance of gram-negative microorganisms. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (1): 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97. [in Russian]
2. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epidemiology of nosocomial infections caused by highly resistant *A. baumannii* strains. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (3): 62–66. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66. [in Russian]
3. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Tereshchenko I.V., Sokolova E.N. The prevalence of nosocomial microorganisms in the oncology clinic. *Clinical laboratory diagnostics*, 2016; 61 (9): 619–620. [in Russian]
4. Evans M.E., Feola D.J., Rapp R.P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 960–7.
5. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Gromova E.G. Sepsis. Selected issues of diagnosis and treatment. Moscow: ABV-press, 2018. 161–202. [in Russian]
6. Zavascki A.P., Goldani L.Z., Li J., Nation R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 1206–121.
7. Garg S.K., Singh O., Juneja D., Tyagi N., Khurana A.S., Qamra A., Motlekar S., Barkate H. Resurgence of Polymyxin B for MDR/XDR Gram-Negative Infections: An Overview of Current Evidence. *Crit Care Res Pract*. 2017; 2017: 3635609. doi: 10.1155/2017/3635609.
8. Tascini C., Menichetti F., Bozza S., Del Favero A., Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Aug; 42 (2): 270–1.
9. Yoon J., Urban C., Terzian C., Mariano N., Rahal J.J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar; 48 (3): 753–7.
10. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., Oyden E., Lal H., Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 101–6.
11. Bratu S., Tolaney P., Karumudi U., Quale J., Mooty M., Nichani S., Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 128–32.
12. Landman D., Bratu S., Alam M., Quale J. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin. *B. J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 954–7.
13. Ouderkirk J.P., Nord J.A., Turett G.S., Kislak J.W. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug; 47 (8): 2659–62.
14. Sobieszczyk M.E., Furuya E.Y., Hay C.M., Pancholi P., Della-Latta P., Hammer S.M., Kubin C.J. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 566–9.
15. Holloway K.P., Roupael N.G., Wells J.B., King M.D., Blumberg H.M. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1939–45.
16. Zavascki A.P., Barth A.L., Fernandes J.F., Moro A.L., Gonçalves A.L., Goldani L.Z. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006; 10: R114.
17. Pereira G.H., Muller P.R., Levin A.S. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 58: 235–40.
18. Ostronoff M., Ostronoff F., Sucupira A., Souto Maior A.P., Caniza M., Florêncio R., Domingues M.C., Calixto R., Matias K. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int J Infect Dis*. 2006; 10: 339–40.
19. Crusio R., Rao S., Changawala N., Paul V., Tiu C., van Ginkel J., Chapnick E., Kupfer Y. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria treated with Polymyxin B-based combination therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 46 (1): 1–8.
20. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. Colistin: re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 589–60.
21. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
22. Evagelopoulou P., Katsaros A., Myrianthefs P., Karatzas S., Boutzouka E., Fildissis G., Baltopoulos G. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 556–7.
23. Kazy Z., Puho E., Czeizel A.E. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2005; 20: 181–2.

Received 22.03.18
Accepted 16.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Autor ID (SCOPUS): 56338598600.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. Autor ID (SCOPUS): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Autor ID (SCOPUS): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. Autor ID (SCOPUS): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. Autor ID (SCOPUS): 57193277015.

Evgeny D. Gricirievsky, 5-th year student, I.M. Seshenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mrjake916@gmail.com. Autor ID (SCOPUS): 57500542289.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.

For citation: Bobrova O.P., Dykhno Y.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgetic therapy with fentanyl TTS in clinical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 94–100. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФЕНТАНИЛОМ ТТС В ОНКОЛОГИИ

О.П. Боброва^{1,2}, Ю.А. Дыхно^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, М.М. Петрова¹, С.К. Зырянов³

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: bor_351971@mail.ru¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²

660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия³

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com³

Аннотация

Цель исследования – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии фармакокинетических и фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность анальгетической терапии трансдермальным фентанилом в онкологии. **Материал и методы.** Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научных базах PubMed, Scopus, Web of Science, E-library по ключевым словам: фентанил ТТС, фармакокинетика, фармакогенетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы, fentanyl TTS, pharmacokinetics, pharmacogenetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review. Включались публикации с 2012 по 2017 г. **Результаты.** Анализ данных показал возможность влияния фармакокинетических и фармакогенетических факторов на межиндивидуальную изменчивость анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии, предопределяя фенотипические различия по эффективности и безопасности обезболивания. Вынужденная полифармакотерапия с применением индукторов или ингибиторов активности изофермента CYP3A4 может значимо изменять эффективность и обеспечивать реализацию нежелательных побочных реакций сильных опиоидов. Противоречивые данные о влиянии носительства некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов метаболизма, генов-транспортеров и генов μ -опиоидных рецепторов диктуют проведение дальнейших исследований в этой области. **Заключение.** На сегодняшний день отсутствует единое объяснение межиндивидуальной изменчивости анальгетической терапии фентанилом ТТС. Комплексная оценка фармакокинетических и фармакогенетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность анальгетической терапии сильными опиоидами, является инструментом персонализированного подхода при проведении обезболивания в клинической онкологии.

Ключевые слова: фентанил ТТС, фармакокинетика, фармакогенетика, хронический болевой синдром, онкология, персонализация, обзор литературы.

Смешанные механизмы формирования хронического болевого синдрома онкологического генеза диктуют понимание различной эффективности и безопасности проводимой анальгетической терапии в рамках паллиативной помощи [1]. Высокая распространенность хронического болевого синдрома в онкологии (70–90 % при прогрессировании заболевания) определяет актуальность изучения причиннозначимых факторов межиндивидуальных

различий проводимой анальгетической терапии, включающих лекарственные взаимодействия; экологические, фармакогенетические и пациент-обусловленные факторы [2]. Изучение влияния вышеуказанных факторов предопределяет персонализированный подход к проведению анальгетической терапии с целью сохранения качества жизни у данной категории пациентов на весь период «дожития» [3].

Фармакокинетические аспекты

Одним из основных принципов анальгетической терапии в онкологии является применение неинвазивных форм опиоидных анальгетиков [3, 4], классическим представителем которых являются трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Фентанил ТТС – синтетический сильный μ -опиоидный анальгетик, применяемый в клинической онкологии с 1990-х годов для лечения хронического болевого синдрома [4]. Учитывая 100-кратный эквивалентный потенциал фентанила ТТС в сравнении с золотым стандартом анальгетической терапии энтеральным морфином сульфатом, фармакологической нишей его практического применения является, как правило, сильный и очень сильный хронический болевой синдром [5], а также нарушение функционального значения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сохранность кожных покровов. За счет низкой молекулярной массы (336,5 дальтон), высокой липофильности, отсутствия кожного метаболизма фентанил ТТС имеет фармакологические предпосылки для адекватного обезболивания.

Известно, что фентанил метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 цитохрома P450 с образованием деспропионилфентанила, гидроксифентанила и фармакологически неактивного норфентанила, на долю которого приходится 10 % (рис. 1) [2]. Вынужденная полипрагмазия в онкологии приводит к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям [3]. Лекарственные средства (ЛС), назначаемые одновременно с фентанилом ТТС, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов [6] (табл. 1).

Известно, что сильные ингибиторы CYP3A4 приводят к 5-кратному увеличению (снижение клиренса на >80 %), умеренные – к 25-кратному (снижению клиренса на 50–80 %), слабые – к 1,252кратному (снижение клиренса на 20–50 %)

соответственно увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) [6], характеризующей суммарную концентрацию ЛС в плазме крови в течение всего времени действия. Сильные индукторы, наоборот, обуславливают снижение AUC фентанила ТТС на 80 %, умеренные – на 50–80 %, слабые – на 20–50 % соответственно [6].

Многочисленные исследования показывают, что использование антимикотиков в онкологии вориконазола и кетоконазола с фентанилом ТТС приводит к увеличению AUC фентанила ТТС в 1,4 и 1,3 раза соответственно, итраконазола – к незначительному снижению AUC на 9 %, флуконазола – отсутствие клинически значимых различий AUC [7]. Грейпфрутовый сок (сильный ингибитор CYP3A4) не показал значимого изменения AUC фентанила ТТС [8]. Рифампицин, карбамазепин и фенobarбитал – индукторы CYP3A4, приводящие к значимому снижению AUC фентанила ТТС в 2–2,6 раза [9]. Парекоксиб и галоперидол (ингибиторы CYP3A4) не оказывают влияния на фармакокинетику фентанила никакого влияния [6, 9]. Таким образом, использование одновременно с фентанилом ТТС только сильных ингибиторов CYP3A4 может приводить к реализации респираторной и других видов токсичности, а применение только сильных индукторов к неэффективному обезболиванию [10]. Одновременное использование умеренных и/или слабых индукторов/ингибиторов CYP3A4 не всегда требует коррекции дозового режима и/или смены схемы обезболивания.

Многие пациенты онкологического профиля на разных стадиях онкологического процесса получают множественные курсы химиотерапии, а также таргетное и сопроводительное лечение, что необходимо учитывать в рамках возможного межлекарственного взаимодействия за счет возможного влияния на активность изофермента CYP3A4, изменяющего эффективность анальгетической терапии фентанилом ТТС (табл. 2).

Изучение влияния локализации ТТС на различных участках кожи показало отсутствие различий

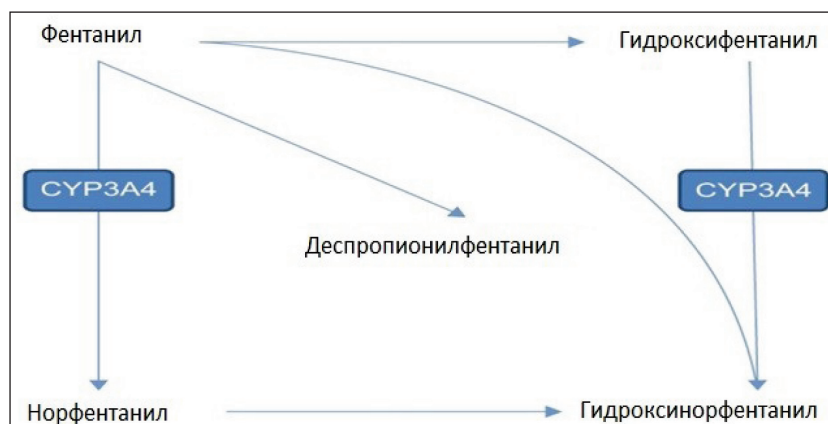


Рис. 1. Метаболизм фентанила

Таблица 1

Индукторы и ингибиторы (субстраты) изофермента CYP3A4 цитохрома P450 печени

Ингибиторы		
Сильные	Умеренные	Слабые
Вориконазол, грейпфрутовый сок (высокой концентрации), итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, лопинавир, нефазодон, позаконазол, ритонавир, саквинавир, теллапревир, телитромицин	Апрепитант, верапамил, грейпфрутовый сок (обычной концентрации), дарунавир, дилтиазем, иматиниб, флуконазол, фосампренавир, ципрофлоксацин, эритромицин	Алпразолам, амиодарон, амлодипин, аторвастатин, бикалутамид, зилеутон, изониазид, нилотиниб, оральные контрацептивы, ранитидин, ранолазин, тикагрелор, типранавир, флувоксамин, флуоксетин, циклоспорин, цилостазол, циметидин, экстракт желтокорня канадского, экстракт листьев гинкго билоба
Индукторы		
Сильные	Умеренные	Слабые
Авасимиб, карбамазепин, рифампицин, феноитоин, экстракт зверобоя, дексаметазон	Бозентан, модафинил, нафциллин, этравирин, эфавиренз	Апрепитант, армодафинил, пиоглитазон, преднизолон, рефинамид, экстракт эхинацеи

Таблица 2

Метаболизм лекарственных средств посредством изофермента CYP3A4 цитохрома P450

МНН	CYP3A4	Функциональное значение
Метотрексат	+	Изофермент принимает участие в метаболизме препарата
Винкристин	+	
Циклофосфамид	+	
Доцетаксел	+	
Доксорубин	+	
Винорельбин	+	
Трастузумаб	+	
Фулвестрант	+	
Тамоксифен	+	
Диазепам	++	
Лоразепам	+	
Алпразолам	+	
Клоназепам	+	
Сертралин	+	
Венлафаксин	+	
Амитриптилин	+	Препарат снижает активность изофермента
Лапатиниб	+↓	
Анастразол	+↓	
Флувоксамин	+↓	
Рisperидон	+↓	Препарат повышает активность изофермента
Паклитаксел	+↑	

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование.

эффективности терапии [11]. Известно, что ультрафиолетовое воздействие, подъем температуры, местное нагревание ТТС могут способствовать увеличению биодоступности препарата в 2–4 раза, что необходимо принимать во внимание в практической онкологии. При этом не доказано влияние на фармакокинетические параметры фентанила ТТС курения, времени суток, физической нагрузки, гипертрихоза [9].

Влияние возраста на изменение эффективности и безопасности фентанила ТТС было изучено во многих исследованиях, по результатам которых не удалось сделать клинически значимых выводов для практического применения [5]. Однако, учитывая возрастобусловленные изменения органов элими-

нации ЛС, необходимо очень аккуратно титровать дозу фентанила ТТС у лиц старше 60 лет, не превышая стартовую дозу, особенно у опиоиднаивных пациентов (никогда не получавших опиоиды) с 25 мкг/ч (600 мкг в сут) с наращиванием дозы 1 раз в 72 ч [5].

Фармакокинетические параметры фентанила ТТС не имеют гендерных различий [8], что объясняет отсутствие необходимости коррекции дозы ТТС с фентанилом отдельно для мужчин и женщин. Гипоальбуминемия (альбумин менее 3,5 г/дл) предопределяет более низкую плазменную концентрацию фентанила ТТС [11]. В повседневной клинической практике необходимо учитывать, что при низком уровне альбумина для адекватного обе-

Таблица 3

Номенклатура однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP3A4*

Значимые аллели	Значимые ОНП	Функциональное значение
<i>CYP3A4*16B</i>	554C>G (rs12721627)	Снижение активности фермента in vitro
<i>CYP3A4*17</i>	566T>C ₊ (rs4987161)	
<i>CYP3A4*16A</i>	554C>G (rs12721627)	
<i>CYP3A4*13</i>	1247 C>T (rs4986909)	
<i>CYP3A4*12?</i>	1117 C>T (rs12721629)	
<i>CYP3A4*11</i>	1088C>T (rs67784355)	Снижение активности фермента
<i>CYP3A4*8</i>	389 G>A (rs72552799)	
<i>CYP3A4*22</i>	15389C>T (rs35599367)	Отсутствие ферментативной активности
<i>CYP3A4*20</i>	1461_1462insA	
<i>CYP3A4*26</i>	802 C>T(none)	Повышение ферментативной активности
<i>CYP3A4*18A</i>	878T>C (rs28371759)	
<i>CYP3A4*1B</i>	392 A > G (rs2740574)	2-кратное увеличение активности фермента
<i>CYP3A4*1A</i>	Дикий тип	
<i>CYP3A4*1G</i>	20230 G>A(rs2242480)	У гомозигот по GG генотипу требуются значительно более низкие дозы фентанила по сравнению с гомозиготами AA

зболевания могут потребоваться более высокие дозы фентанила ТТС.

Низкий индекс массы тела (ИМТ) предопределяет снижение скорости абсорбции фентанила из ТТС, что особенно важно при анорексии/кахексии и синдроме слабости у онкологических больных [11]. Проведенные исследования в условиях почечной недостаточности показали, что в клинической практике нет причин корректировать дозу фентанила ТТС в зависимости от нарушения функции почек [12]. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С 10–15 баллов по шкале Child–Pugh) АУС фентанила ТТС увеличена за счет семикратного снижения клиренса [13]. Таким образом, наличие тяжелого поражения печени у пациента онкологического профиля (первичное или метастатическое) для безопасности терапии требует обязательной коррекции дозового режима в сторону уменьшения.

Фармакогенетические аспекты

Известно, что фентанил ТТС подвергается бета-окислению под действием изофермента *CYP3A4/5* и не подвергается глюкуронированию в печени [14]. Гены *CYP3A4/CYP3A5* кодируют изофермент *CYP3A4/5* цитохрома Р450 печени, обеспечивающий метаболизм 50 % всех наркотических анальгетиков, включая фентанил. Вышеуказанные гены локализованы на хромосоме 7q22.1 и обеспечивают 3085 % вариативности активности изофермента 3A4 [15]. Распределение известных одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *CYP3A4* по скорости метаболических превращений представлено в табл. 3.

Применение фентанила ТТС также характеризуется реализацией гастро-, нейро- и респираторной токсичности наряду с другими сильными опиоидами [16]. Однако медленное нарастание

плазменных концентраций фентанила ТТС крайне редко приводит к гиповентиляции и угнетению дыхания в сравнении с другими формами доставки сильных опиоидов [4], что позволяет длительную анальгетическую терапию считать безопасной. Более редкое нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при использовании фентанила ТТС обусловлено отсутствием воздействия на этапе всасывания на μ -опиоидные рецепторы в нервных сплетениях ЖКТ [16]. Риск развития психической зависимости фентанила ТТС также ниже в сравнении с парентеральными и энтеральными формами сильных опиоидов за счет наименьшего наркогенного потенциала [4].

Пациенты, являющиеся гомозиготными носителями ОНП *CYP3A5*3* (*CYP3A5*3/*3*) гена *CYP3A5*, имеют 2-кратное повышение плазменной концентрации фентанила в сравнении с гомозиготными (*CYP3A5*1/*1*) и гетерозиготными (*CYP3A5*1/*3*) носителями дикого типа ОНП [17], что приводит к интоксикации фентанилом. Снижение общего клиренса фентанила на 30–50 % также характерно для гомозиготных носителей (*CYP3A5*3/*3*) [17]. Носительство ряда ОНП гена *CYP3A4* приводит к значимому снижению ферментативной активности изофермента *CYP3A5* цитохрома Р450 печени, включая 19386 G>A (*CYP3A4*9*); 3699C>T(*CYP3A4*8*); 3775A>G; 6986A>G(*CYP3A4*3L*); 6986A>G; 29753T>C; 31611C>T(*CYP3A4*3L*). Субстратами для *CYP3A4/5* являются также амидарон, апрепитант, антагонисты кальция, флуоксетин, иматиниб, вальпроаты, тамоксифен ЛС, применяемые у онкологических больных.

Белки-переносчики ABCB1 (Ргликопротеин) и SLCO1B1 ответственны за транспорт фентанила к клеткам-мишеням [18]. Фентанилиндукционное снижение частоты дыхания было самым значитель-

ным у пациентов с гомозиготным генотипом C/C по ОНП 1236C>T гена *ABCB1* по сравнению с пациентами с гомозиготным генотипом T/T по ОНП 3435C>T, в частности у взрослых пациентов в корейской и турецкой популяциях [14, 17]. Гаплотип, состоящий из трех полиморфных позиций в гене *ABCB1* (1236TT – rs1128503, 2677TT – rs2032582 и 3435TT – rs1045642), ассоциирован с повышенной респираторной токсичностью фентанила у корейских пациентов [17].

Однако, несмотря на имеющиеся результаты, в настоящее время получены и противоречивые данные о влиянии носительства некоторых ОНП генов, кодирующих белки-переносчики (*ABCB1* 1236 и *SLCO1B1**1a и *15), на фармакокинетические параметры фентанила [17]. При этом не выявлено четкой связи между фармакокинетическими изменениями, частотой и выраженностью нежелательных побочных реакций (НПР), индуцированных применением фентанила ТТС [17].

Пациенты, гомозиготные носители аллеля 118G (ОНП 118A>G) гена *OPRM1*, кодирующего μ 1-опиоидные рецепторы, требовали больших доз фентанила для достижения адекватного облегчения боли по сравнению с двумя другими группами пациентов (гомозиготных и гетерозиготных носителей аллеля 118A) и не имели статистически значимых различий по частоте тошноты и рвоты [20]. Данные литературы также свидетельствуют о генетически обусловленной безопасности и эффективности

терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), применяемыми на всех этапах анальгетической лестницы [19]. Учитывая преимущественный метаболизм НПВС изоферментом CYP2C9 цитохрома P450, данные ЛС не являются ни субстратами, ни индукторами изофермента CYP3A4, предопределяя тем самым отсутствие лекарственных взаимодействий с фентанилом ТТС и другими сильными опиоидами. Однако следует помнить, что в перечень возможных фармакокинетических взаимодействий НПВС могут входить следующие ЛС: флувастатин, флувоксамин, сульфafenазол, трианципромин [6, 19].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единое объяснение внутри- и межличностной изменчивости анальгетической терапии фентанилом ТТС. Комплексная оценка фармакокинетических и фармакогенетических аспектов, влияющих на эффективность и безопасность рассматриваемого ЛС, может стать инструментом персонализированного подхода к проведению паллиативной анальгетической терапии в клинической онкофармакологии. Фармакогенетическое тестирование позволит минимизировать возможную реализацию НПР в условиях политерапии и повысить приверженность терапии с целью сохранения качества жизни у онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *Mol Interv*. 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
2. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., van der Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin. Pharmacol*. 2017; 83: 294–313. doi: 10.1111/bcp.13129.
3. Новиков Г.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 248.
4. Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли. *Лечащий врач*. 2016; 5: 2–7.
5. Боброва О.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Пронина Е.А. Хронический болевой синдром в онкологии: диагностика и лечение. Красноярск: Версо, 2017. 128.
6. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. 2014; 12: 18–21.
7. Saari T.I., Laine K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Olkkola K.T. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 25–30. doi:10.1007/s00228-007-0398-x.
8. Kokubun H., Ebinuma K., Matoba M., Takayanagi R., Yamada Y., Yago K. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012; 26: 98–104. doi: 10.3109/15360288.2012.679725.
9. Barratt D.T., Bandak B., Klepsad P., Dale O., Kaasa S., Christrup L.L., Tuke J., Somogyi A.A. Genetic, pathological and physiological determinants of transdermal fentanyl pharmacokinetics in 620 cancer patients of the EPOS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24: 185–94. doi: 10.1097/fpg.0000000000000032.
10. Levin T.T., Bakr M.H., Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010; 32 (6): 648.e9648.e10. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.08.003.

11. Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013; 8 (11): e79603. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079603.
12. Grape S., Schug S.A., Lauer S., Schug B.S. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs*. 2010; 70: 57–72. doi: 10.2165/11531740-000000000-00000.
13. Ziesentz V.C., Konig S.K., Mahlke N., Jantos R., Skopp G., Weiss J., Haefeli W.E., Mikus G. Fentanyl pharmacokinetics is not dependent on hepatic uptake by organic anion-transporting polypeptide 1b1 in human beings. *Basic Clin Pharmacol*. 2013; 113: 43–8. doi: 10.1111/bcpt.12066.
14. Smith M.T., Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clin Genetics*. 2012; 82(4): 321330. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01936.x.
15. Světlík S., Hronová K., Bakhouch H., Matoušková O., Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm*. 2013; 13: 1–23. doi: 10.1155/2013/864319.
16. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol*. 2014; 2: 9–16. doi: 10.1038/ajgsup.2014.4.
17. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012; 27: 414–21.
18. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem*. 2011 Sep 7; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
19. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011; 17 (11): 276–87.
20. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Модестов А.А. Ассоциация полиморфизма гена опиоидных рецепторов *OPRM1* с фенотипическим разнообразием хронического болевого синдрома онкологического генеза. *Медицинская генетика*. 2017; 16 (6): 3–8.

Поступила 27.03.18

Принята в печать 24.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-клинический фармаколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: BOP_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. SPIN-код: 2505-2322. ORCID: 0000-0003-0075-215x. Researcher ID: (WOS): O-8028-2015.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: naschnaider@yandex.ru. SPIN-код: 6517-0279. ORCID: 0000-0002-2840-837X. Researcher ID (WOS): M-7084-2014.

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: stk99@yandex.ru. SPIN-код: 3531-2179. ORCID: 0000-0002-8493-0058. Researcher ID (WOS): L-5623-2014.

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Российский университет дружбы народов; заместитель главного врача по терапии, ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы (г. Москва, Россия). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. SPIN-код: 2725-9981. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

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

PHARMACOKINETIC AND PHARMACOGENETIC ASPECTS OF PERSONALIZED ANALGETIC THERAPY WITH FENTANYL TTS IN CLINICAL ONCOLOGY

O.P. Bobrova^{1,2}, Y.A. Dykhno^{1,2}, N.A. Shnyder¹, M.M. Petrova¹, S.K. Zyryanov³

Krasnoyarsk State Medical University. prof. V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizan Zheleznayak Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia.

E-mail: bop_351971@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia²

16, 1-st Smolenskaya Str., 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Dykhno_yury@mail.ru²

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia³

6, Miklouho-Maclay Str., 117198-Moscow, Russia. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com³

Abstract

The aim of the study was the pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of analgetic efficacy and safety of transdermal fentanyl for cancer patients. **Material and methods.** A comprehensive search for journal articles published between 2012 and 2017 was carried out using PubMed, Scopus, Web of Science, and E-library databases. **Results.** The analysis of the data showed that pharmacokinetic and pharmacogenetic factors can influence the interindividual variability of analgesic therapy with fentanyl TTS for cancer patients, predetermining phenotypic differences in the efficacy and safety of analgesia. Enforced polypharmacotherapy with the use of inducers or inhibitors of the CYP3A4 isoenzyme activity can significantly change the effectiveness of analgesic therapy and result in undesirable side effects of strong opioids. Contradictory data on the effect of some single nucleotide polymorphisms of metabolic genes, transport genes and mu-opioid receptor genes dictate the necessity of further studies in this field. **Conclusion.** To date, there is no single explanation for interindividual variability of analgesic therapy with fentanyl TTS. A comprehensive assessment of the pharmacokinetic and pharmacogenetic factors affecting the efficacy and safety of analgesic therapy with potent opioids is a tool of a personalized approach for anesthesia in clinical oncology.

Key words: fentanyl TTS, pharmacokinetics, pharmacogenetics, chronic pain syndrome, oncology, personalization, literature review.

REFERENCES

1. Schmidt B.L., Hamamoto D.T., Simone D.A., Wilcox G.L. Mechanisms of cancer pain. *Mol Interv.* 2010; 10 (3): 164–78. doi: 10.1124/mi.10.3.7.
2. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., van der Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin.* 2017; 83: 294–313. doi: 10.1111/bcp.13129.
3. Novikov G.A. Control of symptoms in palliative medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 248. [in Russian]
4. Pchelintsev M.V. Clinico-pharmacological features and advantages of transdermal application of fentanyl in severe chronic pain. *Treating Physician.* 2016; 5: 2–7. [in Russian]
5. Bobrova O.P., Zukov R.A., Modestov A.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A. Chronic pain syndrome in oncology: diagnosis and treatment. Krasnoyarsk: Verso. 2017; 128. [in Russian]
6. Syichev D.A., Otdelenov V.A. Inter-drug interactions in internist practice: the view of a clinical pharmacologist. 2014; 12: 18–21. [in Russian]
7. Saari T.I., Laine K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Olkkola K.T. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 25–30. doi:10.1007/s00228-007-0398-x.
8. Kokubun H., Ebinuma K., Matoba M., Takayanagi R., Yamada Y., Yago K. Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012; 26: 98–104. doi: 10.3109/15360288.2012.679725.
9. Barratt D.T., Bandak B., Klepstad P., Dale O., Kaasa S., Christrup L.L., Tukey J., Somogyi A.A. Genetic, pathological and physiological determinants of transdermal fentanyl pharmacokinetics in 620 cancer patients of the EPOS study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24: 185–94. doi: 10.1097/fpc.0000000000000032.
10. Levin T.T., Bakr M.H., Nikolova T. Case report: delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32 (6): 648.e9648.e10. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.08.003.
11. Trobec K., Kerec Kos M., von Haehling S., Springer J., Anker S.D., Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013; 8 (11): e79603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079603>.
12. Grape S., Schug S.A., Lauer S., Schug B.S. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs.* 2010; 70: 57–72. doi: 10.2165/11531740-000000000-00000.
13. Ziesenitz V.C., König S.K., Mahlke N., Jantos R., Skopp G., Weiss J., Haefeli W.E., Mikus G. Fentanyl pharmacokinetics is not dependent on hepatic uptake by organic anion-transporting polypeptide 1b1 in human beings. *Basic Clin Pharmacol.* 2013; 113: 43–8. doi: 10.1111/bcpt.12066.
14. Smith M.T., Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clin Genetics.* 2012; 82 (4): 321–330. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01936.x.
15. Světlík S., Hronová K., Bakhouch H., Matoušková O., Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm.* 2013; 13: 1–23. doi: 10.1155/2013/864319.
16. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol.* 2014; 2: 9–16. doi: 10.1038/ajgsup.2014.4.
17. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27: 414–21.
18. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 2011 Sep 7; 50 (1): 161–78. doi: 10.1042/bse0500161.
19. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug – drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011; 17 (11): 276–87.
20. Bobrova O.P., Shnayder N.A., Zyryanov S.K., Modestov A.A. Association of opioid receptors gene OPRM1 polymorphism and phenotypic diversity of chronic pain syndrome of oncological genesis. *Medical Genetics.* 2017; 16 (6): 3–8. [in Russian]

Received 27.03.18

Accepted 24.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacology and Pharmaceutical Consulting and Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; clinical pharmacologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: BOP_351971@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1779-9125.

Yuri A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Dykhno_yury@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0075-215x. Researcher ID (WOS): O-8028-2015.

Natalya A. Shnayder, MD, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: naschnaider@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2840-837X. Researcher ID (WOS): M-7084-2014.

Marina M. Petrova, MD, Professor, Head of the Department of Ambulance Care, State Educational Institution of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058. Researcher ID (WOS): L-5623-2014.

Sergei K. Zyryanov, MD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician in therapy of Clinical Hospital № 24 of the Moscow City Health Department (Moscow, Russia). E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6348-6867.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Чернов В.И., Гольдберг А.В., Белевич Ю.В. Лучевые методы исследования в комплексной диагностике лимфогенного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 101–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-101-108.

For citation: Frolova I.G., Choinzonov E.L., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Chernov V.I., Goldberg A.V., Belevich Yu.V. Imaging techniques for the detection of lymph node metastasis in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 101–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-101-108.

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

И.Г. Фролова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, В.Е. Гольдберг¹, С.Ю. Чижевская¹,
В.И. Чернов¹, А.В. Гольдберг¹, Ю.В. Белевич¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: agoldyyy@gmail.com¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

Цель исследования – провести системный анализ данных, имеющихся в современной литературе, о лучевой диагностике лимфогенного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки.

Материал и методы. Поиск соответствующих источников проводился в таких системах, как Elibrary, Medline, включались публикации с января 2005 г. по декабрь 2017 г. Из 735 найденных исследований 32 были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** Изложены данные о возможностях ультразвукового исследования, спиральной компьютерной томографии, магниторезонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии в диагностике регионарного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки. Однако все перечисленные лучевые методы не позволяют достоверно выявлять метастазы в лимфатических узлах на доклиническом уровне. Вместе с тем выбор тактики лечения при раке гортани и гортаноглотки в значительной мере зависит от точности диагностики. В связи с этим заслуживает внимания концепция «сторожевых» лимфатических узлов. **Заключение.** Полученные данные дают основания для дальнейшего изучения теории «сторожевых» лимфатических узлов с использованием различных радиофармацевтических препаратов в диагностике доклинического регионарного метастазирования у больных раком гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: лимфогенное метастазирование, рак гортани и гортаноглотки, лимфосцинтиграфия, «сторожевой» лимфатический узел, радиофармпрепарат.

В настоящее время не существует метода, способного безошибочно и с полной достоверностью выявлять регионарные метастазы до их клинической манифестации. Изучение возможностей лимфосцинтиграфии позволяет рационально планировать объем оперативного вмешательства, обеспечивающий оптимальные функциональные и отдаленные результаты лечения. Своевременное получение информации о локализации и размерах первичного очага, распространенности опухолевого процесса, наличия или отсутствия регионарных метастазов, основанной на совокупности данных всех методов исследований, позволяет выбрать правильный объем операции, разработать оптимальную тактику лечения этих

больных и существенно повысить ее эффективность [1].

Злокачественные опухоли гортани и гортаноглотки занимают 1-е место среди новообразований головы и шеи [2, 3]. Ввиду скрытого клинического течения, сложности анатомо-топографического строения, инфильтративного характера роста, трудностей диагностики и позднего обращения пациентов онкологи чаще встречаются с запущенными стадиями. При этом выбор адекватной тактики лечения и показатели выживаемости при раке гортани и гортаноглотки (РГГ) в значительной мере зависят от точности диагностики как первичной опухоли, так и регионарной распространенности процесса.

Частота метастатического поражения шейных лимфатических узлов при РГГ составляет 17–70 %. Даже при отрицательных клинических данных о поражении лимфатических узлов (ЛУ) лимфогенная диссеминация регистрируется в 30 % случаев [4]. Регионарное метастазирование рака гортани, наблюдаемое в 35–60 %, происходит лимфогенным путем в предгортанные, предтрахеальные, глубокие яремные ЛУ, поражение глубоких яремных ЛУ отмечается в 40–80 %. Несмотря на то, что область шеи хорошо доступна пальпации, частота клинического выявления метастазов в ЛУ низкая. Пальпаторно зачастую невозможно провести четкую грань между реактивно и метастатически измененными ЛУ (за исключением тех случаев, когда они достигают значительных размеров) [5].

Проблема лимфогенного метастазирования сегодня является ключевой проблемой в онкологии, так как именно характер поражения ЛУ является одним из факторов, определяющих прогноз. Высокодифференцированные опухоли, как правило, поражают небольшое количество регионарных лимфоузлов. В отличие от них низкодифференцированные опухоли поражают множество лимфоузлов, т.е. большую часть зоны регионарного лимфооттока. Имеется ряд опухолей, которые поражают несколько лимфоузлов, достаточно отдаленных от первичной опухоли [6].

Диагностика регионарных метастазов шеи имеет свои особенности. Они заключаются в том, что ЛУ увеличивается не только в ответ на поражение их метастазами, но и реактивно – при воспалительных изменениях в полости рта и верхних дыхательных путях. Это приводит к ошибкам двоякого рода: гипердиагностике – интерпретации увеличенных узлов как метастатических при отсутствии в них опухолевого поражения и гиподиагностике – наличию метастазов в непальпируемых, клинически определяемых как неметастатические. Процент указанных ошибок колеблется, по данным различных авторов, от 5 до 50 % и даже 70 % [7–9].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) общеизвестными признаками метастатического поражения лимфоузлов являются округлая форма, четкие контуры, ровные границы (при отсутствии прорастания капсулы), средняя или низкая эхогенность, неоднородная эхоструктура, выраженная васкуляризация и высокие значения индексов периферического сопротивления. Данные признаки наиболее характерны для метастатических узлов размером >1 см. Неизмененные лимфоузлы, как правило, имеют продолговатую форму («плоские»), гипоехогенный ободок, однородную эхоструктуру, отсутствие сосудов или единичные сосуды в области ворот, низкие значения индексов периферического сопротивления [10].

При доплерографии отдельные эхоэмиотические признаки лимфоузлов могут различаться в зависимости от гистологического типа опухоли.

Так, при плоскоклеточном раке отмечается распределение кровотока в основном по периферии лимфатического узла, при этом визуализируются 2 и более сосудов. При папиллярном раке щитовидной железы наблюдается диффузное распределение сосудов (так называемые «пылающие» лимфоузлы). Метастазы меланомы характеризуются снижением эхогенности и локальным усилением кровотока в той или иной части лимфоузла [11].

Точность УЗИ в диагностике метастазов в лимфоузлы шеи возросла после внедрения в практику эластометрии и эластографии. Хотя методика эластографии была впервые описана J. Ophir et al. в начале 90-х годов XX столетия, в клинической практике она начала использоваться лишь в 2010 г. и является относительно новой и недостаточно изученной. Так, к концу 2011 г. в научной медицинской литературе было опубликовано лишь 4 исследования, касающихся диагностической ценности эластометрии и эластографии в диагностике регионарных метастазов при злокачественных опухолях головы и шеи. Несмотря на это, в настоящее время разработана система оценки результатов эластографии лимфоузлов шеи, согласно которой выделяют четыре степени жесткости узлов: мягкие, умеренно мягкие, умеренно жесткие и жесткие. Эта система в комплексе с другими ультразвуковыми критериями позволяет судить о характере изменений ЛУ шеи [12].

Эластография представляет метод дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них и анализа деформации, получаемых с помощью ультразвуковых диагностических сканеров, а эластометрия – метод измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани (количественный анализ жесткости тканей). Информативность указанных методик обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеют более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли.

Вместе с тем УЗИ обладает серьезными преимуществами по сравнению с компьютерной томографией (КТ) и МРТ, так как выполняется в реальном времени, что позволяет выполнять прицельную биопсию под визуальным контролем. Кроме того, если при проведении двумерного ультразвукового сканирования (В-метод) точность диагностики поражения шейных ЛУ достигает 79 %, то применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) повышает этот показатель до 84 %, а совместное использование ЦДК и ультразвуковых контрастных средств позволяет увеличить точность диагностики метастазов в ЛУ шеи до 99 % [7, 13].

Спиральная компьютерная томография (СКТ) в условиях болюсного контрастирования выявляет большинство увеличенных ЛУ во всех областях тела. При КТ пораженные ЛУ отображаются как округлые мягкотканые образования различной

величины (до нескольких см в поперечнике), с четкими контурами, однородной структурой и плотностью, расположенные одиночно или сливающиеся в конгломераты [14, 15].

При деструкции ЛУ определяются зоны с уменьшенной абсорбцией рентгеновских лучей. При КТ визуализацию ЛУ затрудняет слабое развитие окружающего жира; для уверенного дифференцирования их от сосудов часто, особенно в области шеи и таза, необходимо контрастирование [16, 17]. Считается, что у КТ с контрастированием возможности несколько больше, чем у МРТ. Чувствительность и специфичность КТ с контрастным усилением составляет 97 %, МРТ – 94 % [16].

Высокопольная МРТ позволяет визуализировать увеличенные ЛУ, тем самым выполнить стадирование по критериям TNM. Основная трудность диагностики заключается в том, что на начальных стадиях метастазирования процесс протекает по типу отечной или отечно-кистозной лимфоаденопатии, с отеком паренхимы лимфоузла, с расширением приносящих лимфатических сосудов и перинодулярным отеком в ответ на инвазию умеренного количества метастатических клеток [18]. На стадии пролиферации метастаза в ЛУ происходит «блокирование» лимфотока, обусловленное субтотальным замещением паренхимы узла метастатической тканью. Это проявляется снижением МР сигнала на T1 ВИ, T2 ВИ, DWI ВИ и DWIBS (за счет МР характеристик метастатической ткани), задержкой Gd содержащего препарата в зоне введения (при интерстициальной МР-лимфографии). При тотальном замещении нормальной ткани ЛУ метастазами размеры лимфоузлов увеличиваются, с формированием конгломератов. Перинодулярной отечности, как правило, нет, сохраняется «блок» лимфооттока, на DWI ВИ и DWIBS выявляются очаги с аномально низкими величинами свободной диффузии.

При МРТ ЛУ также хорошо выделяются на фоне окружающей жировой клетчатки; дифференцировать их от сосудов часто удается и без внутривенного контрастирования. ЛУ лучше визуализируются в T2-взвешенном изображении. Они имеют низкую интенсивность сигнала в T1-взвешенном изображении (без контрастирования) и высокую интенсивность сигнала в T1-взвешенном изображении (после контрастирования) и в T2-взвешенном изображении. Вместе с тем характеристики сигналов от ЛУ в T1- и T2-взвешенных изображениях могут существенно перекрываться [19].

Патологически измененные ЛУ при МРТ увеличены в размерах, могут иметь неоднородную структуру и неровные контуры. Фиброзные ЛУ можно отличить при помощи МРТ от пораженных злокачественной опухолью, что имеет большое значение для планирования специального лечения. В T2-взвешенном изображении метастатические лимфатические узлы, как правило, имеют более

интенсивный сигнал, чем фиброзная ткань. Однако МРТ не всегда выявляет обызвествления, что имеет в ряде случаев значение для дифференциальной диагностики. Обызвествления в ЛУ наиболее часто встречаются при туберкулезе, саркоидозе, реже при злокачественных опухолях (лимфогранулематоз, аденокарцинома) [20]. МРТ предпочтительнее КТ в следующих случаях: при повышенном риске применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств; трудностях дифференцирования от сосудов; при недоступности болюсного контрастирования.

Перспективы МР-лимфографии связаны с использованием контрастных средств на основе двуокиси железа. При очень малых размерах (~20 мкм) частицы двуокиси железа накапливаются в нормальных лимфатических узлах и изменяют их МР-сигнал, но не накапливаются в узлах, пораженных метастазами. С учетом этих данных разрабатывается методика МР-лимфографии для оценки регионарных ЛУ и уточнения стадии злокачественного новообразования [21].

Радионуклидная лимфография – скинтиграфический метод оценки активности подкожного введения меченого коллоидного радиофармацевтического препарата (РФП) или некоторых туморотропных РФП, накапливающихся в регионарных ЛУ, при этом неопластические очаги в них выглядят как зоны аномального накопления. Метод характеризуется высокой специфичностью в выявлении лимфоаденопатий, однако чувствительность его недостаточна вследствие низкого пространственного разрешения [22–24].

Сцинтиграфия помогает дифференцировать фиброзные изменения в лимфатических узлах от их опухолевого поражения (фиброзная ткань не накапливает активности). Специфичность в распознавании и дифференциальной диагностике значительно возрастает за счет использования так называемых молекулярных изображений, в настоящее время представленных ПЭТ (позитронной двухфотонной эмиссионной томографией). В онкологии чаще всего используют глюкозу, меченную позитронэмитирующим фтором. Так как в опухолевой ткани повышен гликолиз, то в ней избирательно увеличивается радиоактивность. ПЭТ чувствительнее и специфичнее КТ и МРТ в распознавании злокачественных опухолей и метастазов в ЛУ при ряде заболеваний (рак легкого, рак молочной железы, рак прямой и толстой кишки, меланома, лимфомы) [7, 25, 26].

В то же время обнаруживаемые методами визуализации патологические изменения в ЛУ, как правило, требуют патоморфологической верификации.

В последние десятилетия для диагностики состояния регионарного лимфатического аппарата была выдвинута концепция «сторожевых» или сигнальных лимфатических узлов. Первое сообще-

ние о биопсии «сторожевого» лимфатического узла (СЛУ) при раке головы и шеи появилось в 1959 г. Исследования СЛУ базируются на предположении, что метастаз первичной опухоли может быть обнаружен в первом дренирующем ЛУ и идентифицирован с применением гамма-зонда после интра- или перитуморальной инъекции радиоактивного изотопа [25, 27]. Применяются методики лимфографии с использованием лимфотропных красителей (лимфозурин, париет-блю, метиленовая синька), а также лимфосцинтиграфия с ^{99}Tc -нанокolloидом, с коллоидом серы, меченым ^{99}Tc , препаратами ^{198}Au .

Сторожевой ЛУ является своеобразным фильтром для опухолевых клеток и первым поражается метастазами. Определив наличие или отсутствие раковых клеток в сторожевом узле, можно понять, какой объем операции действительно необходим: достаточно ли удалить только опухоль или требуется убрать и лимфоузлы. Концепция СЛУ описывает лимфоузел, находящийся ближе всего к органу (хотя это необязательно), в качестве барьера, из которого лимфа по пути оттока, как и метастазы, может распространяться в самые разные лимфоузлы. В то же время сообщается, что метастазы могут поразить отдаленный лимфоузел, минуя «сторожевой». Концепция сигнального лимфоузла обозначает лимфоузел, расположенный вблизи опухоли, а в ряде случаев и в отдалении от нее, показывающий поражение определенного лимфатического русла или коллектора. Противоречие заключается в том, что сам коллектор не обозначается, а известные направления метастазирования обозначаются только с позиции вероятности [28].

Из общего числа ЛУ человеческого тела, равного 800, на шее располагаются 300 лимфоузлов. Плоскоклеточный рак головы и шеи в основном метастазирует лимфогенным путем и значительно реже гематогенным. Исследования выявили определенные закономерности оттока лимфы в области головы и шеи. Это имеет огромное значение с онкологической точки зрения, поскольку закономерности метастазирования опухолей основаны на топографии лимфатической системы. ЛУ в норме представляют собой образования бобовидной, овальной или лентовидной формы и располагаются группами, чаще по несколько узлов. Считается, что лимфоидная ткань составляет около 1 % массы тела. Необходимо помнить, что ЛУ представляют собой структуры, способные изменяться как по размерам, так и по численности, в зависимости от потребностей организма. Поэтому трудно определить не только точное число ЛУ, но также размер и особенности, характеризующие «норму» [24, 29].

Размеры ЛУ зависят от возраста, особенностей конституции и гормональных факторов. У клинически здоровых людей можно обнаружить ЛУ, длина которых варьируется от едва видимых невооруженным глазом до 2 и 3 см. Существует разница

в величине и форме ЛУ различных регионарных групп и ЛУ, расположенных в областях у одного и того же индивидуума. После 50 лет масса ЛУ постепенно уменьшается. Максимальных размеров ЛУ достигают в тех местах, где они располагаются по ходу лимфатических сосудов, дренирующих области, наиболее подверженные антигенным раздражениям. В пожилом и старческом возрасте нередко встречаются ЛУ лентовидной, сегментарной формы, которые можно рассматривать как результат слияния более мелких узлов [22, 23].

Форма ЛУ в значительной мере зависит от их топографо-анатомических взаимоотношений с прилежащими органами. В участках, ограниченных сосудами, мышцами (например, в затылочной области), узлы более вытянуты в длину, чем те, которые лежат в рыхлой клетчатке. Иногда форма может быть округлой, но никогда не бывает идеальной сферичности, так как имеется углубление, соответствующее месту ворот, и небольшая тенденция к удлинению.

Сторожевые лимфатические узлы представляют собой первые ЛУ на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли. Эти узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) является объективным диагностическим критерием регионарного распространения злокачественного процесса. Полагают, что, если СЛУ не поражены метастатическим процессом, все остальные регионарные лимфоузлы остаются интактными. Количество СЛУ колеблется у каждого конкретного пациента от 1 до 3 [29, 30].

Согласно концепции СЛУ, именно в этом узле реализуются первые метастазы опухоли. Также СЛУ являются фильтром для контрастных препаратов и поэтому отчетливо визуализируются на рентгенограммах при введении контрастных веществ непосредственно в лимфатические пути или ткани. Исследования последних лет показали, что выявление и изучение состояния СЛУ является важным диагностическим методом оценки регионарного метастазирования и определения показаний к расширенной лимфодиссекции. Нет единой точки зрения о целесообразности профилактической фасциально-футлярной лимфодиссекции при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, актуальность ранней диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки представляется чрезвычайно важной. В мировой ядерной медицине существует ряд радиофармпрепаратов (РФП) для выявления СЛУ. В нашей стране для выявления СЛУ нашел применение коллоидный сульфид рения ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanocis, CIS bio International). Основным недостатком этого РФП является низкий уровень аккумуляции в СЛУ (1,5–2 % от введенной дозы) и перераспределение

в лимфатические узлы 2-го и 3-го порядков, что снижает специфичность исследования [3]. Изучение возможностей использования для этих целей новых РФП позволит рационально планировать объем оперативного вмешательства, обеспечивающий оптимальные функциональные и отдаленные результаты лечения [31].

Таким образом, своевременное получение исчерпывающей информации о локализации и

размерах первичного очага, распространенности опухолевого процесса, наличии или отсутствии регионарных метастазов, основанной на совокупности данных всех методов исследования, позволяет выбрать правильный объем операции, разработать оптимальную тактику комплексной терапии этих больных и существенно повысить ее эффективность [32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Джафаров К.Г., Клочихин А.Л., Трофимов Е.И. Клинико-онкологические аспекты лечения рака гортани и гортаноглотки. Вестник оториноларингологии. 2014; 6: 41–42.
2. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. Опухоли головы и шеи. 2016; 6 (2): 17–25. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-24.
3. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Августинювич А.В. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал. 2008; 4: 5–10.
4. Капран А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 58–59, 78–79.
5. Скуридин В.С., Чернов В.И., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «нанокolloид, 99 mTc-Al₂O₃» для сцинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов. Диагностическая и интервенционная радиология. 2015; 9 (3): 76.
6. Czerny C., Imhof H. Imaging diagnostics of the pharynx and larynx. Anatomy-pathology. Radiologie. 2009; 49 (1): 7. doi: 10.1007/s00117-008-1788-5.
7. Кожанов Л.Г., Юдин А.Л., Васильев П.В., Сологубова Г.Ф. Современный алгоритм клинико-инструментального обследования при раке гортани и гортаноглотки. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006; 5 (3): 446–451.
8. Фомина Н.Ю., Новикова П.В. Комплексная ультразвуковая диагностика лимфогенного метастазирования рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2009; Прил. 1: 203–204.
9. Lell M., Mantsopoulos K., Uder M., Wuest W. Imaging of the head and neck region. Radiologie. 2016; 56 (2): 181–201. doi: 10.1007/s00117-015-0065-7.
10. Ростовец М.В., Кармазановский Г.Г., Литвиненко И.В. Лучевая диагностика рака гортани (тактика, трудности, ошибки). М., 2013. 96.
11. Юдин А.Л., Васильев П.В., Покровский Ю.А. Современные методы томографической диагностики для оценки эффективности лечения рака гортани и гортаноглотки. Вестник оториноларингологии. 2010; 3: 47–49.
12. Савельева Н.А. Ультразвуковая диагностика злокачественного поражения периферических лимфатических узлов. Практическая медицина. 2014; 3: 135–138.
13. Новиков В.А., Грибова О.В., Рябова А.И., Штин В.И., Суркова П.В., Меньшиков К.Ю. Новые технологии в лечении злокачественных новообразований головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2015; Прил. 2: 36–38.
14. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани. Российская оториноларингология. 2012; 3: 78–84.
15. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Кушхов О.А. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография в комплексной диагностике рака гортани при выборе метода лечения и объема хирургического вмешательства. Вестник оториноларингологии. 2010; 2: 24–27.
16. Марченко М.Г., Трофимов Е.И., Виноградов В.В. Современные методы выявления метастазов рака гортани и гортаноглотки в лимфатических узлах. Российская оториноларингология. 2011; 1: 114–117.
17. Nemes S.F., Krestan C.R., Noebauer-Huhmann I.M., Formanek M., Frühwald J., Peloschek P., Kainberger F., Czerny C. Radiological normal anatomy of the larynx and pharynx and imaging techniques. Radiologie. 2009; 49 (1): 8–16. doi: 10.1007/s00117-008-1761-3.
18. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Балабанова А.А., Веснина Ж.В., Гаврилов С.Г., Галеев Ю.М., Ефимова И.Ю., Завадовская В.Д., Завадовский К.В., Зельчан Р.В., Зыков Е.М., Казначеева А.О., Каралкин А.В., Килина О.Ю., Костеников Н.А., Красикова Р.Н., Кривоногов Н.Г., Куражов А.П., Макарова Е.В., Марусина М.Я., Минин С.М., Плоткин М., Попов М.В., Рыжкова Д.в., Сазонова С.И., Синилкин И.Г., Станжевский А.А., Тицкая А.А., Тлюстанов М.С., Фадеев Н.П., Фомин Д.К., Ширяев С.В. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: STT, 2010; 2: 418.
19. Трофимова Т.Н., Иова А.С., Воронин Д.В., Халиков А.Д. Лучевая анатомия человека. СПб., 2005. 496.
20. Литвиненко И.В., Бичурина Т.А. Возможности магнитно-резонансной томографии гортани (обзор литературы). Российская оториноларингология. 2012; 2 (57): 168–172.
21. Юдин А.Л., Васильев П.В., Покровский Ю.А. Роль компьютерной томографии в выявлении метастатического поражения региональных лимфатических узлов у пациентов с первичной диагностикой рака гортани и гортаноглотки. Вестник оториноларингологии. 2010; 6: 57–60.
22. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Фролова И.Г., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Гольдберг А.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 57–66. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-57-66.
23. Чердынцев Е.А., Новиков В.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю. Определение сторожевых лимфатических узлов при злокачественных опухолях гортани и гортаноглотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (№. S2): 48.
24. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойнзонов Е.Л. Использование совмещенных изображений однофотонной эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2011; Прил. 2: 38–43.
25. Чойнзонов Е.Л., Белевич Ю.В., Чижевская С.Ю., Гольдберг В.Е., Фролова И.Г., Чернов В.И., Гольдберг А.В. Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (3): 91–96. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-91-96.
26. Сдвижков А.М., Васильев П.В., Юдин А.Л., Кожанов Л.Г. Томографические методы лучевой диагностики рака гортани и гортаноглотки: современное состояние вопроса. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007; 6: 18–21.
27. Рещетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 280.
28. Musialik W., Markowski J., Dziubdziela W., Likus W., Swiderek-Kliszewska M., Paluch J. Device for graphic visualization of pressure course in the opening of sphincter of oesophagus mouth in patients after total laryngectomy. Otolaryngol Pol. 2012; 66 (5): 342–347. doi: 10.1016/j.otopol.2012.06.014.
29. Кармазановский Г.Г., Никитаев Н.С. Компьютерная томография шеи: дифференциальная диагностика неопластических образований. М.: 2005. 124.
30. Ермаков А.В., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., Усов Ф.Н. Сторожевые лимфатические узлы при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2017; 1: 70–77. doi: 10.18027/2224-5057-2017-1-70-77.
31. Залесский В.Н., Дынник О.Б., Жайворонок М.Н. Совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография – новый метод инвазивной диагностики. Онкология. 2008; 10 (1): 94–99.
32. Чойнзонов Е.Л., Чернов В.И., Чижевская С.Ю., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. Выявление сторожевых лимфатических узлов при раке гортани и гортаноглотки. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (1): 116–121.

Поступила 1.03.18

Принята в печать 31.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. AuthorID (РИНЦ): 463121. ResearcherID: C-8212-2012. ORCID: 0000-0001-5227-006X. AuthorID (Scopus): 7006413170. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru.

Чойнзон Евгений Лхаматирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. AuthorID (РИНЦ): 550195. ResearcherID: P-1470-2014. ORCID: 0000-0002-3651-0665. AuthorID (Scopus): 6603352329.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. AuthorID (РИНЦ): 560297. ResearcherID: C-8911-2012. ORCID: 0000-0003-4753-5283. AuthorID (Scopus): 7005773126. E-mail: goldbergVE@mail.ru.

Чижевская Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9561-3382. AuthorID (РИНЦ): 560288.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ; заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. AuthorID (РИНЦ): 108949. ResearcherID: D-7451-2012. ORCID: 0000-0002-5524-9546. AuthorID (Scopus): 0000-0002-5524-9546. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru.

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (г. Томск, Россия). E-mail: belevich-yuliya@mail.ru. SPIN-код: 1419-8722. AuthorID (РИНЦ): 917081.

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

IMAGING TECHNIQUES FOR THE DETECTION OF LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

I.G. Frolova¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, V.E. Goldberg¹, S.Yu. Chizhevskaya¹, V.I. Chernov¹, A.V. Goldberg¹, Yu.V. Belevich¹

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

5, Kooperativnyy street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: agoldyyy@gmail.com¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru²

Abstract

The purpose of the study was a systematic literature review of imaging assessment of lymph node metastasis in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. **Material and methods.** In order to review the most relevant scientific literature available, we searched Elibrary, Medline databases (from January 2005 to December 2017). Of 735 identified studies, 32 were assessed. **Results.** The role of ultrasonography, spiral computer tomography, magnetic resonance tomography, positron emission tomography in the assessment of regional metastatic spread in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer was analyzed. All these imaging techniques failed to reliably identify clinically occult lymph node metastases. However, the choice of treatment options for laryngeal and hypopharyngeal cancer depends considerably on the diagnostic accuracy. In this context, the concept of sentinel lymph nodes deserves special attention. **Conclusion.** Further studies of the sentinel lymph node concept using various radiopharmaceutical drugs in the detection of preclinical regional metastasis in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer are required.

Key words: lymph node metastasis, cancer of the larynx and hypopharynx, lymphoscintigraphy, sentinel lymph nodes, radiopharmaceuticals.

REFERENCES

1. Dzhafarov K.G., Klochikhin A.L., Trofimov E.I. The clinical and oncological aspects of the treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. *Messenger of Otorhinolaryngology*. 2014; 6: 41–42. [in Russian]
2. Kozhanov A.L. Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with pharyngeal cancer. *Tumors of the Head and Neck*. 2016; 6 (2): 17–25. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-24. [in Russian]
3. Chernov V.I., Afanasyev S.G., Sinilkin I.G., Tickaja A.A., Avgustinovich A.V. Radionuclide methods of investigation in the detection of "guard" lymph nodes. *Siberian Journal of Oncology*. 2008; 4: 5–10. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). *Moscow*, 2017. 58–59, 78–79. [in Russian]
5. Skuridin V.S., Chernov V.I., Varlamova N.V., Nesterov E.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V. Diagnostic Interventional Radiology. 2015; 9 (3): 76. [in Russian]
6. Czerny C., Imhof H. Imaging diagnostics of the pharynx and larynx. *Anatomy–pathology. Radiology*. 2009; 49 (1): 7. doi: 10.1007/s00117-008-1788-5.
7. Kozhanov L.G., Judin A.L., Vasil'ev P.V., Sologubova G.F. Modern algorithm of clinical and instrumental examination in cancer of the larynx and the laryngopharynx. *System Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2006. 5 (3): 446–451. [in Russian]
8. Fomina N.Ju., Novikova P.V. Complex ultrasonic diagnostics of a lymphogenous innervation of throat cancer and laryngopharynx. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; Suppl. 1: 203–204. [in Russian]
9. Lell M., Mantsopoulos K., Uder M., Wuest W. Imaging of the head and neck region. *Radiology*. 2016; 56 (2): 181–201. doi: 10.1007/s00117-015-0065-7.
10. Rostovtsev M.V., Karmazanovsky G.G., Litvinenko I.V. Radial diagnosis of the larynx tumor. *Moscow*: 2013. 96. [in Russian]
11. Judin A.L., Vasil'ev P.V., Pokrovskij Ju.A. Modern methods of tomographic diagnostics for assessing the effectiveness of treatment of larynx and laryngeal cancer. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2010; 3: 47–49. [in Russian]
12. Savelyeva N.A. Ultrasound diagnosis of malignant lesion of peripheral lymph nodes. *Applied Medicine*. 2014; 3: 135–138. [in Russian]
13. Novikov V.A., Gribova O.V., Rjabova A.I., Shtin V.I., Surkova P.V., Men'shikov K.Ju. New technologies in the treatment of malignant neoplasms of the head and neck. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 2: 36–38. [in Russian]
14. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E., Balackaja L.N., Vasil'ev N.V., Gjunter V.Je. A modern view of the complex approach to diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer. *Russian Otorhinolaryngology*. 2012; 3: 78–84. [in Russian]
15. Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Judin A.L., Kushhov O.A. Multispiral X-ray computed tomography in complex diagnosis of laryngeal cancer when choosing the method of treatment and the scope of surgical intervention. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2010; 2: 24–27. [in Russian]
16. Marchenko M.G., Trofimov E.I., Vinogradov V.V. Modern methods of identification of metastases of throat cancer and laryngopharynx in lymph nodes. *Russian Otorhinolaryngology*. 2011; 1: 114–117. [in Russian]
17. Nemec S.F., Krestan C.R., Noebauer-Huhmann I.M., Formanek M., Frühwald J., Peloschek P., Kainberger F., Czerny C. Radiological normal anatomy of the larynx and pharynx and imaging techniques. *Radiology*. 2009; 49 (1): 8–16. doi: 10.1007/s00117-008-1761-3.
18. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Balabanova A.A., Vesnina Zh.V., Gavrilov S.G., Galeev Yu.M., Efimova I.Yu., Zavadovskaya V.D., Zavadovskii K.V., Zelchan R.V., Zykov E.M., Kaznacheeva A.O., Karalkin A.V., Kilina O.Yu., Kostenikov N.A., Krasikova R.N., Krivonogov N.G., Kurazhov A.P., Makarova E.V., Marusina M.Ya., Minin S.M., Plotkin M., Popov M.V., Ryzhkova D.V., Sazonova S.I., Sinilkin I.G., Stanzhevsky A.A., Titskaya A.A., Tlostanova M.S., Fadeev N.P., Fomin D.K., Shiryayev S.V. National guidelines on radionuclide diagnostics. *Tomsk: STT*, 2010. 418. [in Russian]
19. Trofimova T.N., Joba A.S., Voronin D.V., Khalikov A.D. Radial anatomy of a person. *Saint-Peterburg*: 2005. 496. [in Russian]
20. Litvinenko I.V. Possibilities of magnetic resonance tomography of the larynx (review of the literature). *Russian Otorhinolaryngology*. 2012; 2 (5): 168–172. [in Russian]
21. Judin A.L., Vasil'ev P.V., Pokrovskij Ju.A. The role of computed tomography in detecting metastatic lesion of regional lymph nodes in patients with primary diagnosis of larynx and laryngeal cancer. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2010; 6: 57–60. [in Russian]
22. Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Frolova I.G., Chizhevskaya S.Yu., Chojnzonov E.L., Cheremisina O.V., Goldberg A.V. Nuclear medicine imaging in the detection of locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (6): 57–66. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-57-66. [in Russian]
23. Cherdynceva E.A., Novikov V.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Ju. The experience of identifying sentinel lymph nodes in malignant tumors of the larynx and larynx. *Oncosurgery*. 2009; 2: 48. [in Russian]
24. Chernov V.I., Zel'chan R.V., Tickaja A.A., Sinilkin I.G., Chizhevskaya S.Ju., Surkova P.V., Chojnzonov E.L. Use of combined images of single-photon emission and computed tomography in the diagnosis of larynx and laryngeal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; Suppl. 2: 38–43. [in Russian]
25. Chojnzonov E.L., Belevich Ju.V., Chizhevskaya S.Ju., Gol'dberg V.E., Frolova I.G., Chernov V.I., Gol'dberg A.V. Modern methods of treatment of patients with larynx and laryngopharyngeal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (3): 91–96. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-91-96. [in Russian]
26. Sdvizkov A.M., Vasilev P.V., Judin A.L., Kozhanov L.G. Tomographic methods of radiodiagnosis of throat cancer and laryngopharynx current state of a question. *Messenger of Roentgenology and Radiology*. 2007; 6: 18–21. [in Russian]
27. Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Cancer of the hypopharynx. *Moscow*: 2006. 280. [in Russian]
28. Musialik W., Markowski J., Dziubdziela W., Likus W., Swiderek-Kliszewska M., Paluch J. Device for graphic visualization of pressure course in the opening of sphincter of oesophagus mouth in patients after total laryngectomy. *Otolaryngol Pol*. 2012; 66 (5): 342–347. doi: 10.1016/j.otpol.2012.06.014.
29. Karmazanovskij G.G., Nikitaev N.S. Computed Tomography of the Neck: Differential Diagnosis of Inorganic Formations. *Moscow*: 2005; 124. [in Russian]
30. Ermakov A.V., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Usov F.N. Sentinel lymph nodes in malignant tumors. *Malignant Tumours*. 2017; 1: 70–77. doi: 10.18027/2224-5057-2017-1-70-77. [in Russian]
31. Zaleskij V.N., Dymnik O.B., Zhajvoronok M.N. Combined positron emission and X-ray computed tomography – a new method of invasive diagnosis. *Oncology*. 2008; 10 (1): 94–99. [in Russian]
32. Chojnzonov E. L., Chernov V.I., Chizhevskaya S.Ju., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Titskaya A.A. Detection of sentinel lymph nodes in cancer of the larynx and larynx. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13 (1): 116–121. [in Russian]

Received 1.03.18
Accepted 31.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). ResearcherID: C-8212-2012. ORCID: 0000-0001-5227-006X. AuthorID (Scopus): 7006413170. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru.

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre; Head of the Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID: P-1470-2014. ORCID: 0000-0002-3651-0665. AuthorID (Scopus): 6603352329.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Deputy Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). ResearcherID: C-8911-2012. ORCID: 0000-0003-4753-5283. AuthorID (Scopus): 7005773126. E-mail: goldbergVE@mail.ru.

Svetlana Yu. Chizhevskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). SPIN-код: 9561-3382. AuthorID (РИНЦ): 560288. E-mail: sch@oncology.tomsk.ru.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics, Cancer Research Institute, Deputy Director, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). ResearcherID: D-7451-2012. ORCID: 0000-0002-5524-9546. AuthorID (Scopus): 0000-0002-5524-9546. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru.

Alexey V. Goldberg, MD, Junior Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). SPIN-код: 4415-0138. AuthorID (РИНЦ): 798797. E-mail: agoldyyy@gmail.com.

Yulia V. Belevich, MD, Junior Researcher, Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre (Tomsk, Russia). SPIN-код: 1419-8722. AuthorID (РИНЦ): 917081. E-mail: belevich-yuliya@mail.ru.

**This study required no funding.
The authors declare that they have no conflict of interest**

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-109-114

УДК: 618.146-006.6-033.2:616.1-089

Для цитирования: Шипулин В.М., Андреев С.Л., Пряхин А.С., Шипулин В.В., Бондарь Л.Н., Завадовский К.В., Усов В.Ю., Перельмутер В.М., Козлов Б.Н. Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца при раке шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 109–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-109-114.

For citation: Shipulin V.M., Andreev S.L., Pryakhin A.S., Shipulin V.V., Bondar L.N., Zavadovsky K.V., Usov V.Yu., Perelmuter V.M., Kozlov B.N. Surgical correction of cardiac metastases from cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 109–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-109-114.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

В.М. Шипулин^{1,3}, С.Л. Андреев¹, А.С. Пряхин¹, В.В. Шипулин¹,
Л.Н. Бондарь², К.В. Завадовский¹, В.Ю. Усов¹, В.М. Перельмутер²,
Б.Н. Козлов^{1,3}

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия¹

634012, Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: bnkozlov@yandex.ru³

Аннотация

Актуальность. Метастатическое поражение сердца – крайне редкая патология, частота которой по данным аутопсии онкологических больных составляет 1,5–21,8 %. Клинический диагноз метастазов в сердце затруднен и не всегда устанавливается прижизненно. Источником метастазов в сердце, как правило, являются злокачественные опухоли легких, рак молочной железы, лимфомы. Прогноз неблагоприятен, средняя продолжительность жизни таких пациентов, по данным различных авторов, составляет менее 6 мес. Оперативное вмешательство по поводу первичных или метастатических опухолей сердца сопровождается высокой периоперационной летальностью и требует взвешенного решения. Представлено редкое клиническое наблюдение метастатического поражения правых камер сердца с последующей хирургической коррекцией. **Описание клинического случая.** Метастатическое поражение сердца у больной 33 лет, страдающей раком шейки матки. Через 14 мес после завершения курса дистанционной лучевой терапии по данным цитологии с рубца влагалища не было выявлено признаков рецидива. При эхографическом исследовании обнаружено объемное образование правого желудочка с обструкцией выводного отдела, признаки выраженной легочной гипертензии. По данным КТ и МРТ выявлен массивный тромбоз правого желудочка (ПЖ). По жизненным показаниям было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления новообразования правого желудочка в условиях искусственного кровообращения. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании операционного материала выявлен метастаз плоскоклеточного рака. При контрольном эхокардиографическом исследовании определялось снижение степени легочной гипертензии, признаков новообразований полости ПЖ не выявлено. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение показывает, что метастатическое поражение сердца необходимо включать в дифференциальный ряд у пациентов с жалобами на одышку и боли в грудной клетке, особенно при наличии онкологического анамнеза. Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца способствует профилактике возможных сердечно-легочных осложнений, а также является вариантом улучшения продолжительности жизни у данной группы пациентов.

Ключевые слова: метастатическое поражение сердца, рак шейки матки, оперативное лечение.

Метастатическое поражение сердца – крайне редкая патология, ее частота, определяемая по данным аутопсии онкологических больных, составляет 1,5–21,8 %. Клинический диагноз сердечных метастазов затруднен и не всегда устанавливается прижизненно. Первоисточником метастазов в сердце, как правило, являются злокачественные опухоли легких, рак молочной железы, лимфомы [1, 2]. Консервативная и хирургическая тактика лечения в случае поражения сердца с выраженными и жизнеугрожающими гемодинамическими эффектами индивидуальна.

Представляем редкое клиническое наблюдение метастатического поражения правых камер сердца у больной раком шейки матки с последующей хирургической коррекцией данного состояния.

Пациентка Д., 33 лет, была госпитализирована в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии с жалобами на одышку при ходьбе на 10–15 м, при разговоре, периодические боли в грудной клетке. Из анамнеза: считает себя больной с ноября 2015 г., когда в связи с длительными (до 8 дней) *tenses* обратилась к гинекологу по месту жительства. При амбулаторном обследовании выявлена плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки, по поводу которой в

январе 2016 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии, СОД 44,0 Гр с радиомодификацией цитопластином в суммарной дозе 200 мг. Затем в марте 2016 г. проведен курс внутриспиральной лучевой терапии, СОД 50 Гр. Через 14 мес после завершения терапии по данным цитологического исследования рубца влагалища признаков рецидива заболевания не выявлено.

С января 2017 г. пациентка стала отмечать одышку при физической нагрузке, боли в грудной клетке, в мае 2017 г. в связи с ухудшением состояния, нарастанием одышки, появлением давящих болей в грудной клетке обратилась к кардиологу. При эхографическом исследовании выявлено объемное образование правого желудочка с обструкцией выводного отдела, признаки выраженной легочной гипертензии (систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) составило 80 мм рт. ст.) (рис. 1). При КТ и МРТ определялась картина массивного тромбоза правого желудочка с окклюзией его выводного тракта с признаками вторичной тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии (рис. 2).

С учетом клинической картины и результатов обследования пациентка была подготовлена к срочному хирургическому вмешательству в объеме

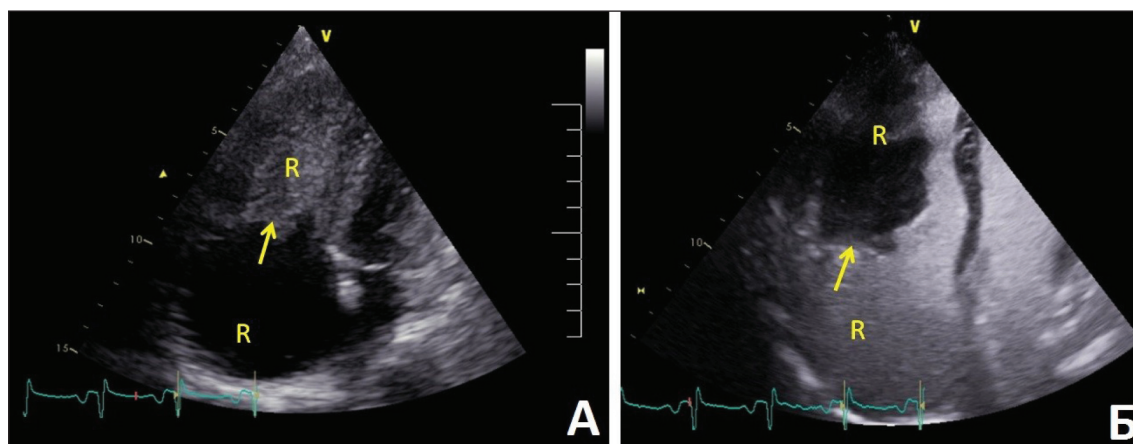


Рис. 1. Эхокардиография: А – до введения контрастного препарата. Объемное образование правого желудочка, полностью выполняющее просвет, указано стрелкой; Б – после введения контрастного препарата. Объемное образование правого желудочка, полностью выполняющее просвет, указано стрелкой

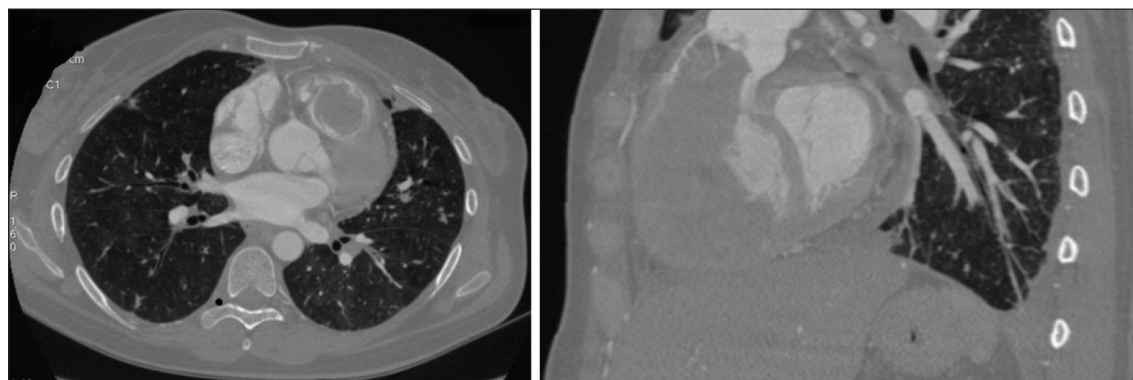


Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Массивный тромбоз правого желудочка, с компрессией его выводного тракта с признаками тромбоэмболии ветвей легочной артерии

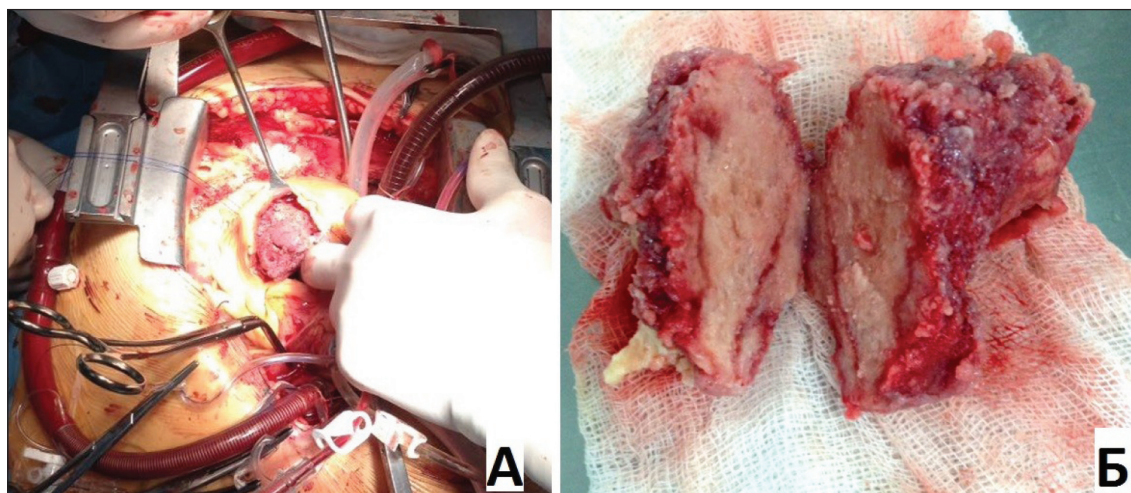


Рис. 3. Этапы операции по удалению образования из полости правого желудочка:
А – вид операционного поля с новообразованием в полости правого желудочка; Б – удаленный метастаз

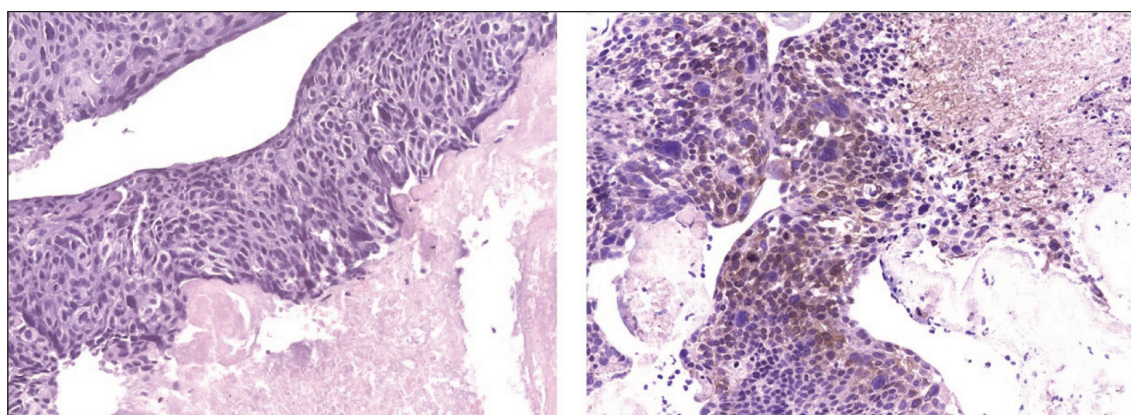


Рис. 4. Микрофото: А – светооптическая микроскопия: метастаз плоскоклеточной карциномы низкой степени дифференцировки без ороговения, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$;
Б – иммуногистохимическое исследование: экспрессия значительной частью опухолевых клеток высокомолекулярных цитокератинов (HMW), $\times 200$

тромбэктомии из полости правого желудочка (ПЖ). Доступом из полной срединной стернотомии был подключен аппарат искусственного кровообращения по схеме: «полые вены – аорта». В условиях сердечного ареста была вскрыта полость правого предсердия, после чего было визуализировано образование округлой формы, серо-коричневого цвета, плотной консистенции, пролабирующее через трикуспидальное отверстие в полость правого желудочка (рис. 3). Попытки его энуклеации оказались безуспешными. В этой связи было принято решение о доступе через ПЖ. После правой вентрикулотомии в области выводного тракта визуализирована опухоль, размером 7×4 см, распространяющаяся от верхушки ПЖ до фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК), которое практически полностью обтурировало приточный и отточный отделы ПЖ, ножки новообразования располагались в области фиброзного кольца и хорд ТК. Выполнено удаление опухоли из полости ПЖ. После ушивания правого

предсердия и пластики выводного отдела ПЖ ксеноперикардальной заплатой восстановлена сердечная деятельность. Аппарат искусственного кровообращения остановлен без особенностей. Операция закончена дренированием полости перикарда и левой плевральной полости. Послеоперационный период протекал с признаками постперикардотомного синдрома, что потребовало однократной плевральной пункции слева и назначения преднизолона.

При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях операционного материала: метастаз плоскоклеточного рака без ороговения (рис. 4). При контрольном эхокардиографическом исследовании определялось снижение степени легочной гипертензии: СДПЖ составило 45 мм рт. ст., новообразований полости ПЖ не выявлено (рис. 5). Пациентка выписана из стационара на 17-е сут в удовлетворительном состоянии. Лечение продолжено в онкологическом центре.

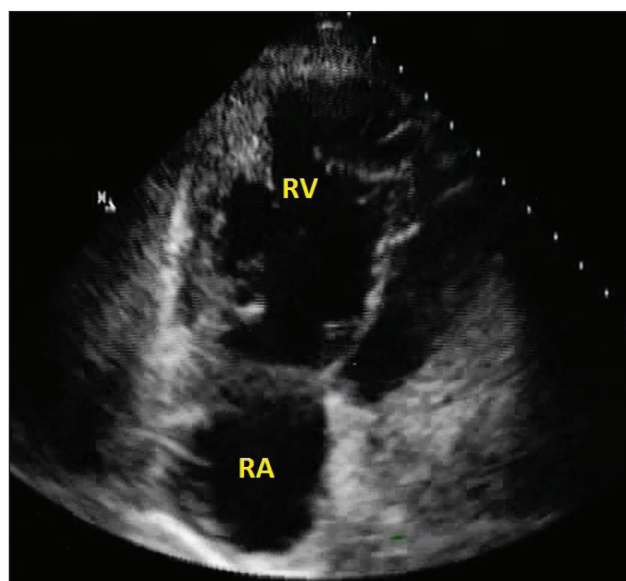


Рис. 5. Послеоперационная эхокардиография. В полости правого желудочка новообразования не выявлено. Примечание: RA – правое предсердие, RV – правый желудочек

Обсуждение

Случаи метастатического поражения сердца при карциноме шейки матки очень редки. В литературе описано менее 40 подобных случаев. Редкость данной патологии объясняется сочетанием факторов: непрерывным сокращением миокарда, метаболическими особенностями сердечной мышцы, а также быстрым потоком крови через камеры сердца [3]. Развитие метастазов в правых отделах сердца, по данным литературы, происходит в 4 раза чаще, нежели в левых отделах, что объясняется «фильтрующей» ролью легких и сравнительно более медленным потоком в правых камерах сердца. Развитие метастазов в легких приводит к нарастающему легочной гипертензии и правожелудочковой

недостаточности, что также способствует развитию опухоли внутри камер сердца [4].

Клиника данного состояния может включать в себя неспецифические проявления, такие как боль в грудной клетке, потеря веса, недомогание или более специфичные симптомы, такие как застойная сердечная недостаточность, дисфункция клапанного аппарата, аритмия, перикардальные выпоты, а также эмболические события. Метастазы в сердце следует подозревать у пациентов с онкологическим анамнезом при развитии признаков сердечной недостаточности либо ТЭЛА, особенно когда источник эмболии не может быть четко идентифицирован [5].

Прогноз метастатической опухоли сердца неблагоприятен. Средняя продолжительность жизни пациентов с таким диагнозом, по данным различных авторов, не превышает 6 мес [5]. Оперативное вмешательство по поводу опухолей сердца сопровождается высоким риском периоперационной летальности и требует взвешенного решения [6, 7].

В представленном наблюдении хирургическая коррекция метастатического поражения сердца являлась паллиативной помощью и была направлена на профилактику внезапной сердечной смерти вследствие дислокации опухоли с последующим кардиогенным шоком. Однако в литературе имеются данные о двухлетней выживаемости после проведения операции на открытом сердце [8].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение показывает, что метастатическое поражение сердца необходимо включать в дифференциальный ряд у пациентов с жалобами на одышку и боли в грудной клетке при наличии онкологического анамнеза. Хирургическая коррекция метастатического поражения сердца способствует профилактике возможных сердечно-легочных осложнений, а также улучшает показатели продолжительности и качества жизни данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Ebrahim K. Coronary Sinus Metastasis from Cervical Carcinoma. *J Card Surg.* 2013 Jan; 28 (1): 22–4. doi: 10.1111/jocs.12041.
2. Senzaki H., Uemura Y., Yamamoto D., Kiyozuka Y., Ueda S., Izumi H., Tsubura A. Right intraventricular metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an autopsy case and literature review. *Pathol Int.* 1999 May; 49 (5): 447–52.
3. Jann H., Wertenbruch T., Pape U., Ozelik C., Denecke T., Mehl S., Wiedenmann B., Pavel M. A matter of the heart: myocardial metastases in neuroendocrine tumors. *Horm Metab Res.* 2010 Dec; 42 (13): 967–76. doi: 10.1055/s-0030-1267204.
4. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Oct; 117 (10): 1027–31.
5. Byun S.W., Park S.T., Ki E.Y., Song H., Hong S.H., Park J.S. Intracardiac metastasis from known cervical cancer: a case report and literature

review. *World J Surg Oncol.* 2013 May 23; 11: 107. doi: 10.1186/1477-7819-11-107.

6. Малащенко А.И., Кавсадзе В.Э. Хирургия опухолей сердца. М.: Медицина, 2004. 94.

7. Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А., Розенко Л.Я. К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; Прил. 1: 87–88.

8. Nakao Y., Yokoyama M., Yasunaga M., Hara K., Nakahashi H., Iwasaka T. Metastatic tumor extending through the inferior vena cava into the right atrium: a case report of carcinoma of the uterine cervix with para-aortic lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Mar-Apr; 16 (2): 914–6. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00230.x

Поступила 13.10.17
Принята в печать 1.02.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru. Author ID (Scopus): 7004309366. ResearcherID: L-6852-2016. ORCID: 0000-0003-1956-0692.

Андреев Сергей Леонидович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-4049-8715. ResearcherID: I-1681-2017.

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: andrew.prk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0532-8091. ResearcherID: R-4187-2017.

Шипулин Владимир Владимирович, врач-ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9887-8214. ResearcherID: J-1753-2017.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2201-350X. ResearcherID: F-3622-2017.

Завадовский Константин Валерьевич, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-1513-8614. ResearcherID: F-9990-2014. Author ID (Scopus): 6504531243.

Усов Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-0532-8091. ResearcherID: R-4187-2017.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-7633-9620. Author ID (Scopus): 8091317300.

Козлов Борис Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник OCCX, заведующий кардиохирургическим отделением №1, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный медицинский исследовательский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bnkozlov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0217-7737. ResearcherID: J-1761-2017.

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

SURGICAL CORRECTION OF CARDIAC METASTASES FROM CERVICAL CANCER

V.M. Shipulin^{1,3}, S.L. Andreev¹, A.S. Pryakhin¹, V.V. Shipulin¹, L.N. Bondar¹, K.V. Zavadovsky¹, V.Yu. Usov¹, V.M. Perelmuter², B.N. Kozlov^{1,3}

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

111a, Kievskaya Street, 634012-Tomsk, Russia. E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru¹

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

5, Kooperativny street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: bnkozlov@yandex.ru³

Abstract

Metastases to the heart are extremely rare, and the reported incidence of cardiac metastasis at autopsy ranges from 1.5 to 21.8 %. In cancer patients, cardiac metastases are usually difficult to diagnose unless the patients do not complain of any related symptoms. Common tumors with cardiac metastasis potential are usually carcinomas of the lung, breast, and malignant lymphoma. The prognosis of a metastatic heart tumor is unfavorable. The average life expectancy for patients with this diagnosis is less than six months. In addition, surgical treatment of primary cardiac tumors or metastatic cardiac tumors is associated with high risk of perioperative lethality. **Case report.** We present a rare case of cervical cancer metastasis to the heart in a 33-year-old woman. Cytological examination revealed no evidence of disease recurrence 14 months after the completion of external beam radiotherapy. Echocardiography showed a mass in the outflow tract of the right ventricle and findings of severe pulmonary hypertension. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a large right ventricular thrombus. The patient underwent surgery with artificial circulation. Pathohistological and immunohistochemical studies revealed metastasis of squamous cell carcinoma. The control echocardiography showed decrease in pulmonary hypertension. No evidence of right ventricular mass was detected. **Conclusion.** Cardiac metastasis should be included in the differential diagnosis in patients

with complaints of dyspnea and chest pain, especially in cases with history of cancer. Surgical treatment of cardiac metastasis contributes to the prevention of cardiopulmonary complications and improvement of survival rates in this group of patients.

Key words: cardiac metastasis, cervical cancer, surgical treatment.

REFERENCES

1. Al-Ebrahim K. Coronary Sinus Metastasis from Cervical Carcinoma. *J Card Surg.* 2013 Jan; 28 (1): 22–4. doi: 10.1111/jocs.12041.
2. Senzaki H., Uemura Y., Yamamoto D., Kiyozuka Y., Ueda S., Izumi H., Tsubura A. Right intraventricular metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an autopsy case and literature review. *Pathol Int.* 1999 May; 49 (5): 447–52.
3. Jann H., Wertenbruch T., Pape U., Ozcelik C., Denecke T., Mehl S., Wiedenmann B., Pavel M. A matter of the heart: myocardial metastases in neuroendocrine tumors. *Horm Metab Res.* 2010 Dec; 42 (13): 967–76. doi: 10.1055/s-0030-1267204.
4. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Oct; 117 (10): 1027–31.
5. Byun S.W., Park S.T., Ki E.Y., Song H., Hong S.H., Park J.S. Intracardiac metastasis from known cervical cancer: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2013 May 23; 11: 107. doi: 10.1186/1477-7819-11-107.
6. Malashenkov A.I., Kavsadze V.Je. Surgery of heart tumors. Moscow: Medicina, 2004. 94. [in Russian]
7. Kalabanova E.A., Nerodo G.A., Gus'kova E.A., Rozenko L.Ja. To the question of metastasis and recurrence in cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; Suppl. 1: 87–88. [in Russian]
8. Nakao Y., Yokoyama M., Yasunaga M., Hara K., Nakahashi H., Iwasaka T. Metastatic tumor extending through the inferior vena cava into the right atrium: a case report of carcinoma of the uterine cervix with para-aortic lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Mar-Apr; 16 (2): 914–6. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00230.x

Received 13.10.17

Accepted 1.02.18

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir M. Shipulin, MD, PhD, Professor, Head of Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru. Author ID (Scopus): 7004309366. ResearcherID: L-6852-2016. ORCID: 0000-0003-1956-0692.

Sergey L. Andreev, MD, PhD, Senior Researcher, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4049-8715. ResearcherID: I-1681-2017.

Andrey S. Pryakhin, MD, Postgraduate, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Andrew.prk@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0532-8091. ResearcherID: R-4187-2017.

Vladimir V. Shipulin, MD, Physician, Laboratory of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9887-8214. ResearcherID: J-1753-2017.

Lyudmila N. Bondar, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2201-350X. ResearcherID: F-3622-2017.

Konstantin V. Zavadovsky, MD, PhD, DSc, Head of Nuclear Medicine Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1513-8614. ResearcherID: F-9990-2014. Author ID (Scopus): 6504531243.

Vladimir Yu. Usov, MD, PhD, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0532-8091. ResearcherID: R-4187-2017.

Vladimir M. Perelmuter, MD, PhD, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620. Author ID (Scopus): 8091317300.

Boris N. Kozlov, MD, PhD, DSc, Head of Cardiac Surgery Department № 1, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bnkozlov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0217-7737. ResearcherID: J-1761-2017.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest

Для цитирования: Кошель А.П., Алипов В.В., Базилевич Л.Р., Хващевский А.И., Пурлик И.Л., Дроздов Е.С. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 115–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-115-121.

For citation: Koshel A.P., Alipov V.V., Bazilevich L.R., Khvashchevsky A.I., Purlik I.L., Drozdov E.S. A rare clinical case of mixed serous neuroendocrine cystic neoplasm of the pancreas. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 115–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-115-121.

РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА СО СМЕШАННОЙ СЕРОЗНО-НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КИСТОЗНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.П. Кошель^{1,2}, В.В. Алипов^{2,3}, Л.Р. Базилевич³, А.И. Хващевский³, И.Л. Пурлик^{2,4}, Е.С. Дроздов^{2,4}

ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск, Россия¹

634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3. E-mail: petrovichi001@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: johnacro@list.ru²

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия³

634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96. E-mail: bazilevich61@yandex.ru³

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия⁴

634050, г. Томск, пр. Ленина, 115. E-mail: johnacro@list.ru⁴

Аннотация

Актуальность. Серозные кистозные опухоли поджелудочной железы являются редкими неоплазиями, которые встречаются в 1–2 % среди всех опухолевых поражений поджелудочной железы. В 2010 г. в классификацию ВОЗ для опухолей поджелудочной железы была включена смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная неоплазия. В отечественной литературе не описаны случаи этого заболевания, в зарубежной – лишь 17 клинических случаев. В большинстве случаев смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная неоплазия встречается в сочетании с болезнью von Hippel Lindau. По данным литературы, при подозрении на данный вид опухоли большинство авторов склонны к хирургическому методу лечения. **Описание клинического случая.** Приводим наблюдение пациента со смешанной серозно-нейроэндокринной кистозной неоплазией, не связанной с болезнью von Hippel Lindau. Подробно описана клиническая картина, разобраны этапы диагностического поиска. На предоперационном этапе достоверной морфологической верификации получить не удалось. Пациенту проведено радикальное оперативное лечение: спленосохранная дистальная резекция поджелудочной железы. Диагноз был верифицирован после операции на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. При контрольном обследовании через 10 мес после операции состояние пациента удовлетворительное, признаков рецидива не выявлено. **Заключение.** Смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная неоплазия поджелудочной железы является крайне редкой патологией. Информативность предоперационной морфологической верификации затруднительна и невысока, следовательно, на предоперационном этапе данный диагноз может быть легко пропущен. При патологогистологическом обследовании резецированных серозных цистаденом должна учитываться возможность сочетания данной патологии с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы. С целью верификации необходимо использование иммуногистохимического исследования. Вовремя выполненное радикальное оперативное вмешательство позволяет достигнуть полного излечения.

Ключевые слова: кистозная неоплазия поджелудочной железы, серозная цистаденома, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, клинический случай, иммуногистохимия.

Серозные кистозные опухоли (СКО) являются редкими кистозными неоплазиями поджелудочной железы, которые встречаются в 1–2 % среди всех ее опухолевых поражений [1, 2]. В 2010 г. в классификацию ВОЗ для опухолей поджелудочной железы (ПЖ) были добавлены несколько новых типов

СКО. В классификацию была включена смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная неоплазия (ССНКО), определяющаяся как кистозная опухоль, содержащая 2 компонента: СКО и панкреатическую нейроэндокринную опухоль (ПНЭО) [3]. В настоящее время в мировой литературе описано

Таблица 1

Частота жалоб, встречающихся при ССНКО

Жалобы	Частота встречаемости
Боли в животе	46,7 %
Бессимптомное течение	33,3 %
Тошнота/рвота	26,7 %
Снижение массы тела	20,0 %
Желтуха	13,3 %
Мелена	6,7 %
Снижение аппетита	6,7 %
Тяжесть в животе после еды	6,7 %

только 17 случаев ССНКО, в доступной российской литературе (eLibrary) описания данного типа опухоли мы не встретили [4].

По данным авторов, ССНКО часто встречаются при болезни von Hippel Lindau (VHL). VHL является аутосомно-доминантным наследственным генетическим заболеванием с частотой встречаемости 1: 36 000 живорожденных и характеризуется наличием висцеральных кист, сосудистыми опухолями в различных органах, из которых гемангиобластома встречается наиболее часто [5, 6].

По данным литературы, чаще ССНКО встречается у женщин – в 82,4–86,7 % случаев. Средний возраст пациентов 52 года (от 28 до 78 лет). Наиболее часто встречающиеся жалобы: боли в животе, тошнота/рвота, снижение массы тела и желтуха, встречающиеся в 46,7; 26,7; 20,0 и 13,3 % соответственно. Симптомы могут наблюдаться на протяжении нескольких лет до диагностики заболевания. В 33,3 % случаев заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается случайно (табл. 1) [7].

В большинстве случаев СКО – доброкачественные образования, требующие наблюдения и применения оперативного лечения, показано при возникновении симптомов, чаще всего из-за размеров образования и как следствие сдавления соседних органов и структур [2]. В противоположность, ПНЭО обычно являются потенциально злокачественными образованиями, хирургическое лечение считается терапией первой линии для пациентов с ПНЭО при резектабельных образованиях [8, 9]. В результате при подозрении на ССНКО или при сочетании СКО с VHL большинство авторов склонны к хирургическому лечению, считая эту тактику наилучшей в плане прогноза у данной группы пациентов [10–12].

Представляем клинический случай ССНКО у мужчины без связи с болезнью von Hippel Lindau.

Пациент 3., 70 лет, поступил в хирургическое отделение ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» 20.03.17 в плановом порядке. При поступлении предъявлял жалобы на умеренные боли в эпигастрии (3–4 балла по цифровой шкале боли), снижение аппетита, периодическую тош-

ноту, снижение массы тела на 7 кг за последние 3 мес. Диагноз при поступлении: кистозное образование поджелудочной железы, брюшной полости. Сопутствующая патология: сахарный диабет II типа, субкомпенсация; ИБС: стенокардия напряжения ФК I, хроническая сердечная недостаточность IIА. В 1974 г. перенес оперативное лечение по поводу проникающего ножевого ранения брюшной полости.

Anamnesis morbi: считает себя больным с сентября 2016 г., когда впервые появились жалобы на боли в области эпигастрия, периодический подъем температуры до 38,5°C. Самостоятельно обращался к гастроэнтерологу, в ходе обследования у которого выявлено образование в брюшной полости, назначено дообследование.

На догоспитальном этапе пациенту выполнялась чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия кистозного образования брюшной полости под УЗИ-контролем. Цитологическое исследование аспирата жидкости: на фоне элементов воспаления клетки мезотелия с дегенеративными изменениями.

Эзофагогастродуоденоскопия (16.01.17): деформация стенки желудка (последствия ножевого ранения). Экстраорганный компрессия стенки верхней трети тела желудка. Очаговая атрофия слизистой желудка.

УЗИ органов брюшной полости (6.10.16): поджелудочная железа видна не отчетливо, с ровными контурами. Форма обычная. Структура однородная. Эхогенность повышена. В области хвоста жидкостное образование размерами 69×24 мм.

МРТ органов брюшной полости с контрастированием (27.12.16): поджелудочная железа увеличенных размеров – до 2,9×5,0×6,2 см, за счёт объемных образований в теле и хвосте поджелудочной железы – многочисленные разнокалибер-

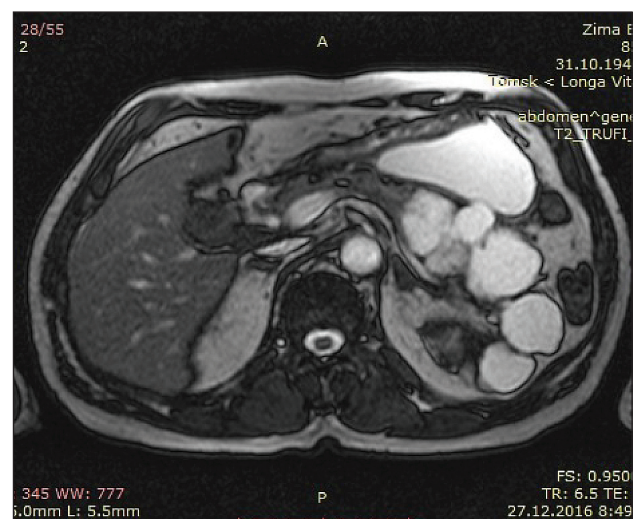


Рис. 1. МРТ брюшной полости. Множественные кисты в теле и хвосте поджелудочной железы

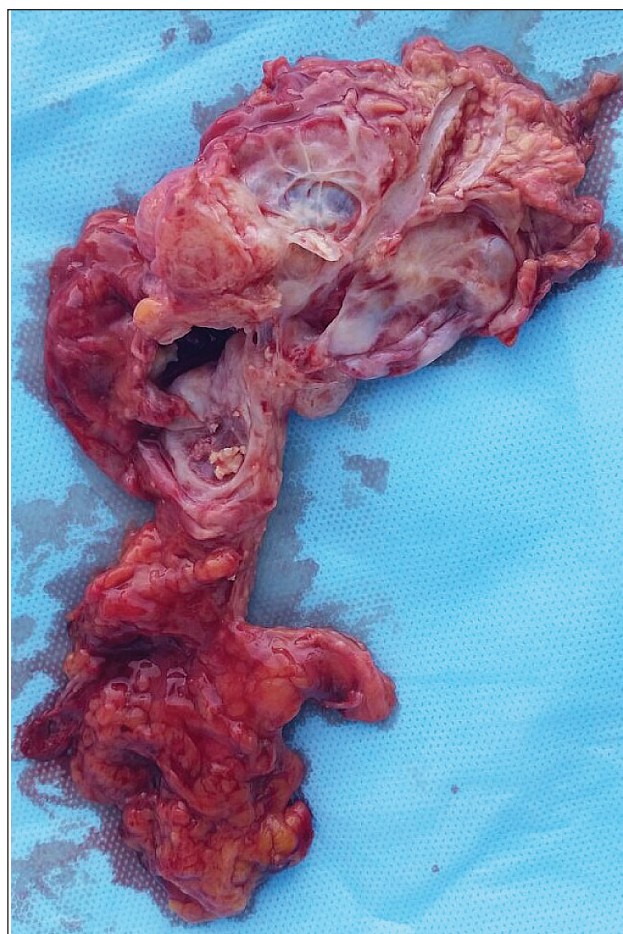


Рис. 2. Макропрепарат. Множественные кистозные образования тела и хвоста поджелудочной железы

ные кистозные компоненты с четкими контурами различной формы с признаками конгломерации в проекции хвоста ПЖ, с однородным жидкостным содержимым преимущественно с задержкой контрастирования, размерами до $8,9 \times 7,3 \times 8,4$ см (рис. 1). Аналогичная кистозная трансформация неправильной формы отмечается по контуру париетального листка брюшины с захождением перед контуром правой доли печени и петель кишечника справа размером $10,8 \times 7,7 \times 6,5$ см. В центре конгломерата выше описанных образований отмечается неоднородное накопление контраста от участка размером $2,3 \times 2,8 \times 3,0$ см, без четких контуров. По крайнему контуру хвоста поджелудочной железы отмечается многокамерный кистозный компонент $4,3 \times 4,1 \times 4,8$ см с неровными четкими контурами с содержимым по сигналу высокому по T2, изо- по T1, с быстрым накоплением контраста и с последующим быстрым вырыванием. Заключение: разнокалиберные кистозные образования ПЖ (с признаками цистаденокарциномы), признаки вторичного поражения париетальной брюшины справа в передней части с кистозной трансформацией (метастатического генеза?).

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Соматический статус без особенностей. При пальпации живота в левом подреберье и эпигастрии определяется эластическое образование до 7 см, безболезненное. С учетом данных предоперационного обследования диагноз: множественные кисты тела, хвоста поджелудочной железы (кистозная опухоль?). В общеклиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы нет. СА 19-9: 10,44 Ед/мл (норма – 0–37 Ед/мл). Показано оперативное лечение.

Операция (23.03.17): спленосохраняющая дистальная резекция поджелудочной железы (операция *Warshaw*). Под общим обезболиванием верхне-срединная лапаротомия. При ревизии асцита нет, печень не изменена. В левых и нижних отделах брюшной полости выраженный спаечный процесс (перенесенная ранее лапаротомия по поводу ножевого ранения). Адгезиолизис. Желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая и тонкая кишка не изменены. Увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости не обнаружено. Рассечена желудочно-ободочная связка, вскрыта сальниковая сумка. Головка поджелудочной железы, крючковидный отросток нормальной структуры, размеров. Тело и хвост поджелудочной железы представлены кистами с плотными, местами истонченными стенками, в области хвоста уходит в забрюшинное пространство, умеренный спаечный перипроцесс в области задней стенки желудка, здесь определяется экстраорганный киста до 7–8 см с тонкими стенками, иссечена, содержит прозрачную жидкость, жидкость взята на цитологическое исследование. Мобилизация тела, хвоста до уровня здоровых тканей. Выполнена дистальная спленосохраняющая резекция поджелудочной железы аппаратом *Echelon 60* мм, синяя кассета. Перевязка селезеночных сосудов. Короткие желудочные сосуды сохранены. Препарат удален. Срез железы отправлен на срочное гистологическое исследование, опухолевых клеток не выявлено. При контрольном осмотре селезенка жизнеспособна. Сальниковая сумка дренирована силиконовым дренажом через левое подреберье.

Макропрепарат: тело и хвост поджелудочной железы с кистозно-трансформированной тканью, кисты с эпителиальной выстилкой, связаны с протоком, «здоровая» ткань поджелудочной железы практически не определяется. В просвете сегментарных и главного панкреатического протока множественные конкременты различного размера (рис. 2).

Гистологическое исследование операционного материала (29.03.17): в большей части препаратов картина серозной многокамерной цистаденомы. В одном из препаратов определяется фокус высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли без признаков инвазивного роста (рис. 3).

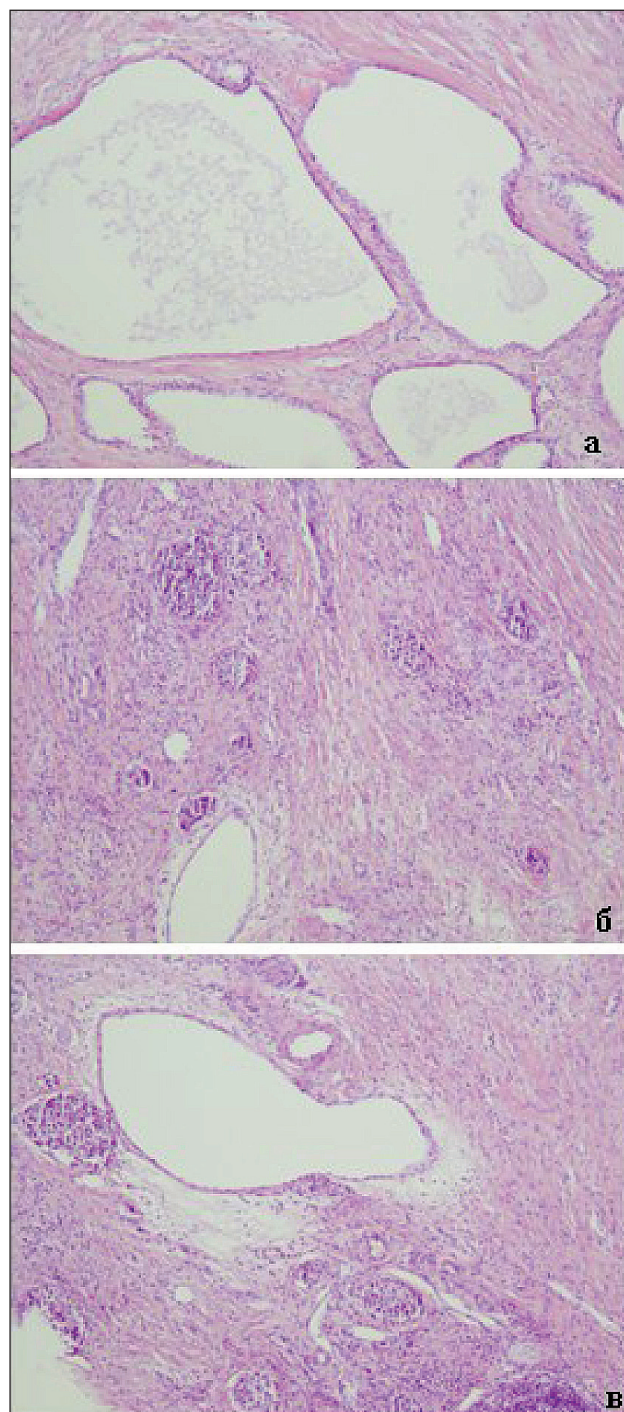


Рис. 3. Микрофото. Гистологическое исследование:
а. Разновеликие кистозные структуры, выстланные однорядным кубическим, нередко уплощенным эпителием, $\times 300$;
б. Преимущественно мелкоклеточные гиперхромные фокусы нейроэндокринной опухоли в виде мелких ацинусов, гнезд, $\times 150$;
в. Сочетание структур серозной опухоли и фокусов неоплазии с нейроэндокринной дифференцировкой, $\times 150$.
Окраска гематоксилином и эозином

Иммуногистохимическое исследование (19.04.17): опухолевые клетки нейроэндокринной неоплазии экспрессировали *Chromogranin A* (клон 5H7), *Synaptophysin* (клон 27G12), *NSE* (22C9). Индекс Ki67

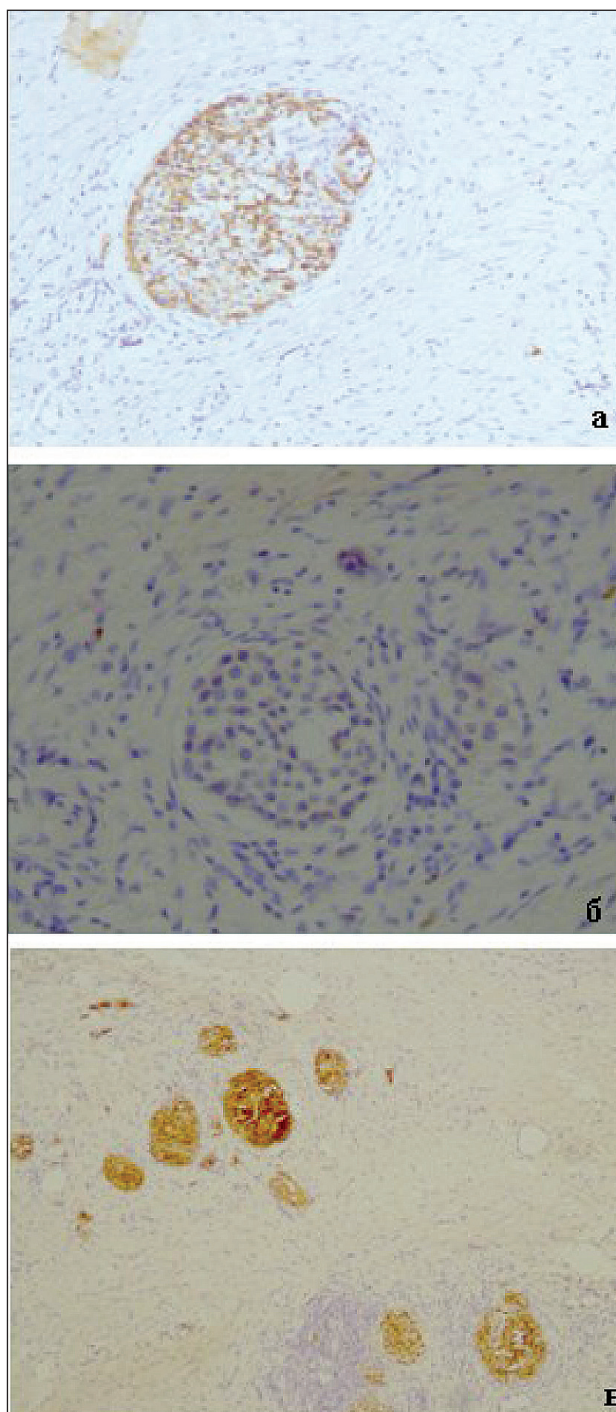


Рис. 4. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование:
а. Экспрессия клетками нейроэндокринной неоплазии *Chromogranin A* (5H7), $\times 150$;
б. Индекс пролиферативной активности Ki67 (MM1) $< 1\%$, $\times 450$;
в. Экспрессия клетками нейроэндокринной неоплазии *NSE* (Neuron Specific Enolase (22C9)), $\times 150$

был менее 1 %. Заключение: речь идет о смешанной нейроэндокринной неоплазии, представленной структурами серозной кистозной неоплазмы (серозной цистаденомы) и фокусами НЭО G1 (рис. 4).

При контроле уровня амилазы в отделяемом из дренажа на 1-е сут после операции этот показатель составил 300 Ед/л, на 4-е сут – амилазы в отделяемом из дренажа не обнаружено. Дренаж из брюшной полости удален на 5-е сут. Послеоперационный период протекал без осложнений. У пациента отмечалась эуликемия без дополнительной терапии. Выписан из стационара на 7-е сут после операции.

При контрольном обследовании через 10 мес состояние пациента удовлетворительное, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Заключение

Смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная неоплазия поджелудочной железы является крайне редкой патологией. Информативность

предоперационной морфологической верификации затруднительна и невысока, следовательно, на предоперационном этапе данный диагноз может быть легко пропущен. Подозрительные серозные цистаденомы поджелудочной железы, особенно при сочетании их с синдромом von Hippel Lindau, должны быть радикально резецированы, поскольку существует риск сочетания их с панкреатической нейроэндокринной опухолью. При патологогистологическом обследовании резецированных серозных цистаденом должна учитываться возможность сочетания данной патологии с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы. С целью верификации необходимо использование иммуногистохимического исследования. Вовремя выполненное радикальное оперативное вмешательство позволяет достигнуть полного излечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паклина О.В., Сетдинова Г.Р., Чекарева И.А. Морфологическая характеристика кистозных опухолей поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (1): 26–34.
2. Brugge W.R., Lauwers G.Y., Sahani D., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A.L. Cystic Neoplasms of the Pancreas. New Eng J Med. 2004 Sep; 351 (12): 1218–1226. doi:10.1056/nejmra031623.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. 417.
4. Kakkar A., Sharma M.C., Yadav R., Panwar R., Mathur S.R., Iyer V.K., Sahni P. Pancreatic mixed serous neuroendocrine neoplasm with clear cells leading to diagnosis of von Hippel Lindau disease. Pathol Res Pract. 2016 Aug; 212 (8): 747–50. doi: 10.1016/j.prp.2016.04.008.
5. Sakaguchi M. von Hippel-Lindau Disease. J Nihon University Medical Association. 2012 Oct; 71 (4): 237–239. doi:10.4264/numa.71.237.
6. Neumann H.P., Lips C.J., Hsia Y.E., Zbar B. Von Hippel-Lindau Syndrome. Brain pathology. 1995 Apr; 5 (2): 181–193. doi: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00592.x.
7. Li Y., Dai M., Chang X., Hu W., Chen J., Guo J., Wu W., Zhang T., Liao Q., Liu Z., Hu Y., Zhao Y. Mixed serous neuroendocrine neoplasm

of the pancreas. Medicine. 2016 Aug; 95 (34): e4205. doi:10.1097/md.0000000000004205.

8. Burns W.R., Edil B.H. Neuroendocrine Pancreatic Tumors: Guidelines for Management and Update. Curr Treat Options Oncol. 2011 Dec; 13 (1): 24–34. doi:10.1007/s11864-011-0172-2.

9. Ito T., Igarashi H., Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Dec; 26 (6): 737–753. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.003.

10. Keel S.B., Zukerberg L., Graeme-Cook F., Compton C.C. A Pancreatic Endocrine Tumor Arising Within a Serous Cystadenoma of the Pancreas. Am J Surg Pathol. 1996 Apr; 20 (4): 471–475. doi: 10.1097/00000478-199604000-00010.

11. Ustün M.O., Tuğyan N., Tunakan M. Coexistence of an endocrine tumour in a serous cystadenoma (microcystic adenoma) of the pancreas, an unusual association. J Clin Pathol. 2000 Dec; 53 (10): 800–2. doi:10.1136/jcp.53.10.800.

12. Brian K.P., Goh B.K., Tan Y.M., Kumarasinghe M.P., Ooi L.L. Synchronous serous cystadenoma and pancreatic endocrine tumor: A case report and literature review. Dig Dis Sci. 2006 Feb; 51 (2): 422–426. doi: 10.1007/s10620-006-3147-6.

Поступила 5.03.18

Принята в печать 9.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет; главный врач, Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича (г. Томск, Россия). E-mail: petrovichi001@mail.ru. SPIN-код: 3403-0894. AuthorID (РИНЦ): 553171. AuthorID (Scopus): 6701687418. Researcher ID (WOS): P-6015-2015. ORCID: 0000-0001-5337-3183.

Алипов Вячеслав Валерьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии, Сибирский государственный медицинский университет; врач-хирург, Томская областная клиническая больница (г. Томск, Россия). E-mail: slava.alipov@mail.ru. SPIN-код: 5867-8186. AuthorID (РИНЦ): 785971.

Базилевич Леонид Романович, кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог, Томская областная клиническая больница (г. Томск, Россия). E-mail: bazilevich61@yandex.ru. AuthorID (РИНЦ): 266847.

Хвасевский Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением общей хирургии, Томская областная клиническая больница (г. Томск, Россия). E-mail: surgery@okb.tomsk.ru. SPIN-код: 7428-8382. AuthorID (РИНЦ): 466138.

Пурлик Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; заведующий патологоанатомическим отделением, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: igor0812@rambler.ru. SPIN-код: 3550-6646. AuthorID (РИНЦ): 589923. Researcher ID (WOS): C-8612-2012. ORCID: 0000-0003-3757-0173. AuthorID (Scopus): 12762449300.

Дроздов Евгений Сергеевич, соискатель кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет; врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: johnasro@list.ru. SPIN-код: 4023-0766. AuthorID (РИНЦ): 799902. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

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

A RARE CLINICAL CASE OF MIXED SEROUS NEUROENDOCRINE CYSTIC NEOPLASM OF THE PANCREAS

A.P. Koshel^{1,2}, V.V. Alipov^{2,3}, L.R. Bazilevich³, A.I. Khvashchevsky³, I.L. Purlik^{2,4},
E.S. Drozdov^{2,4}

City clinical hospital № 3 named after B.I. Alperovich, Tomsk, Russia¹
3, Nakhimova Street, 634045-Tomsk, Russia. E-mail: petrovichi001@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: johnacro@list.ru²
Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia³
96, I. Chernykh Street, 634063-Tomsk. E-mail: bazilevich61@yandex.ru³
Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia⁴
115, Lenin Ave., 634050-Tomsk, Russia. E-mail: johnacro@list.ru⁴

Background. Serous cystic pancreatic neoplasm is a rare pancreatic tumor, accounting for 1–2 % of all pancreatic tumors. In 2010, mixed serous neuroendocrine cystic neoplasia was included into the classification of the WHO for pancreatic tumors. Only a few cases of this disease have been reported in the literature. Mixed serous neuroendocrine cystic neoplasia is often associated with von Hippel Lindau disease. Most authors recommend surgery as a main treatment of this disease. **Case report.** We present a case with mixed serous neuroendocrine cystic neoplasia not associated with von Hippel Lindau disease. The patient underwent spleen – preserving distal pancreas resection. The diagnosis was histologically and immunohistochemically verified. There is no evidence of disease recurrence within 10 months after surgery. **Conclusion.** Histological examination of the resected serous cystadenomas should take into account the possibility of combining this pathology with pancreatic neuroendocrine tumors. For the purpose of verification, the use of immunohistochemical examination is required. Radical surgical resection allows patients with this disease to be cured.

Key words: pancreatic cystic neoplasm, serous cystadenoma, pancreatic neuroendocrine tumor, case report, immunohistochemistry.

REFERENCES

1. Paklina O.V., Seidikova G.R., Chekmaryova I.A. Morphological Characteristic of Pancreatic Cystic Tumors. *Annals of Surgical Hepatology*. 2012; 17 (1): 26–34. [in Russian]
2. Brugge W.R., Lauwers G.Y., Sahani D., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A.L. Cystic Neoplasms of the Pancreas. *New Eng J Med*. 2004 Sep; 351 (12): 1218–1226. doi:10.1056/nejmra031623.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. 417.
4. Kakkar A., Sharma M.C., Yadav R., Panwar R., Mathur S.R., Iyer V.K., Sahni P. Pancreatic mixed serous neuroendocrine neoplasm with clear cells leading to diagnosis of von Hippel Lindau disease. *Pathol Res Pract*. 2016 Aug; 212 (8): 747–50. doi: 10.1016/j.prp.2016.04.008.
5. Sakaguchi M. von Hippel-Lindau Disease. *J Nihon University Medical Association*. 2012 Oct; 71 (4): 237–239. doi:10.4264/numa.71.237.
6. Neumann H.P., Lips C.J., Hsia Y.E., Zbar B. Von Hippel-Lindau Syndrome. *Brain pathology*. 1995 Apr; 5 (2): 181–193. doi: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00592.x.
7. Li Y., Dai M., Chang X., Hu W., Chen J., Guo J., Wu W., Zhang T., Liao Q., Liu Z., Hu Y., Zhao Y. Mixed serous neuroendocrine neoplasm of the pancreas. *Medicine*. 2016 Aug; 95 (34): e4205. doi:10.1097/md.00000000000004205.
8. Burns W.R., Edil B.H. Neuroendocrine Pancreatic Tumors: Guidelines for Management and Update. *Curr Treat Options Oncol*. 2011 Dec; 13 (1): 24–34. doi:10.1007/s11864-011-0172-2.
9. Ito T., Igarashi H., Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec; 26 (6): 737–753. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.003.
10. Keel S.B., Zukerberg L., Graeme-Cook F., Compton C.C. A Pancreatic Endocrine Tumor Arising Within a Serous Cystadenoma of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 1996 Apr; 20 (4): 471–475. doi: 10.1097/00000478-199604000-00010.
11. Ustün M.O., Tuğyan N., Tunakan M. Coexistence of an endocrine tumour in a serous cystadenoma (microcystic adenoma) of the pancreas, an unusual association. *J Clin Pathol*. 2000 Dec; 53 (10): 800–2. doi:10.1136/jcp.53.10.800.
12. Brian K.P., Goh B.K., Tan Y.M., Kumarasinghe M.P., Ooi L.L. Synchronous serous cystadenoma and pancreatic endocrine tumor: A case report and literature review. *Dig Dis Sci*. 2006 Feb; 51 (2): 422–426. doi: 10.1007/s10620-006-3147-6.

Поступила 5.03.18
Принята в печать 9.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Andrey P. Koshel, MD, Professor, Head of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University (Tomsk Russia). E-mail: petrovichi001@mail.ru. Author ID (Scopus): 6701687418. Researcher ID (WOS): P-6015-2015. ORCID: 0000-0001-5337-3183.

Vyacheslav V. Alipov, MD, PhD, Surgery Department, Siberian State Medical University; Tomsk regional clinical hospital (Tomsk, Russia). E-mail: slava.alipov@mail.ru.

Leonid R. Bazilevich, MD, PhD, Surgery Department; Tomsk regional clinical hospital (Tomsk, Russia). E-mail: bazilevich61@yandex.ru.

Andrey I. Khvashchevsky, MD, PhD, Head of the surgery Department, Tomsk regional clinical hospital (Tomsk, Russia). E-mail: surgery@okb.tomsk.ru.

Igor L. Purlik, MD, Professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; Head of the Department of Pathologic Anatomy, Tomsk Regional Oncology Hospital (Tomsk, Russia), E-mail: igor0812@rambler.ru. Researcher ID (WOS): C-8612-2012. ORCID: 0000-0003-3757-0173. Author ID (Scopus): 12762449300.

Eugeny S. Drozdov, Postgraduate, Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University, Physician, Tomsk Oncological Hospital (Tomsk, Russia). E-mail: johnacro@list.ru. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

This study required no funding.

The authors declare that they have no conflict of interest