

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

сайт: www.siboncoj.ru

Журнал издается при поддержке
Национального союза «Ассоциация онкологов России»

Издается с мая 2002 г.
Индекс по каталогу
«Роспечать» - 46827

Адрес редакции:

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, редакция «Сибирского
онкологического журнала»
тел.: (3822) 51-32-69, (3822) 28-26-78
факс: (3822) 28-26-86
E-mail: sjo@oncology.tomsk.ru,
AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

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

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

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

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 26.04.2019 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 15,0; усл. печ. л. 14,0; уч.-изд. л. 15,0.

Тираж 1000 экз. Заказ .

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 18, № 2 2019

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: 26.04.2019
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. 18, № 2 2019

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

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

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

Executive Editors:

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

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

Editorial Board:

L.A. Ashrafyan, MD, PhD, Professor, 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. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

O.V. Cheremisina, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)

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

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

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

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

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

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

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рыков М.Ю. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе	5
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Стриканова И.А., Джабраилова С.О., Лепилина О.Г., Борушева Н.Б., Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы высокого риска. Анализ осложнений лечения	15
Генс Г.П., Олейникова И.Н., Сирота Н.А., Мусеева Н.И., Шикина В.Е., Куркин В.В. Влияние дистресса на неоангиогенез у больных раком яичников	22
Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Кулага Е.В., Ключникова И.А., Соколова Е.Н., Шек Е.А., Скленева Е.Ю. Нозокомиальные инфекции, вызванные <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> , в онкологической клинике	28

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Магарилл Ю.А., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммуноанализ антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в определении индивидуальных рисков возникновения рака лёгкого у мужчин	35
Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А. Методические основы предупреждения лучевых реакций у пациентов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований	44

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Кочатков А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт	52
Царьков П.В., Кочетков В.С., Ефетов С.К., Киценко Ю.Е., Стамов В.И. Использование интраоперационного нейромониторинга для определения вегетативных нервов малого таза при хирургическом лечении рака прямой кишки: обзор литературы и первичный опыт клиники	58
Чернущ Н.Ю., Сидоров С.В., Бабаянц Е.В., Красильников С.Э. Правовое обеспечение оказания паллиативной помощи онкологическим больным	65

ОБЗОРЫ

Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н. Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого	70
Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль?	78
Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки	83
Каюкова Е.В. Возможности жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака	92
Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы	102

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М., Козлов Н.А. Тактика ведения пациентов с псевдомиксомой брюшины при продолженном росте опухоли. Клиническое наблюдение	109
--	-----

ЮБИЛЕИ

К 70-летию со дня рождения профессора Д.З. Зикиряходжаева	115
--	------------

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Rykov M.Yu. Organization of medical care for children with cancer in the Central Federal District	5
--	---

CLINICAL STUDIES

Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Strikanova I.A., Dzhabrailova S.O., Lepilina O.G., Borysheva N.B., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Combined modality radiotherapy for high-risk prostate cancer. Analysis of treatment-related complications	15
Guens G.P., Oleynikova I.N., Sirota N.A., Moiseeva N.I., Shikina V.E., Kirkin V.V. Distress and neoangiogenesis in ovarian cancer patients	22
Dmitrieva N.V., Eidelstein M.V., Aginova V.V., Perukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Kulaga E.V., Klyuchnikova I.A., Sokolova E.N., Shek E.A., Skleenova E.Yu. Nosocomial infections caused by <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> in cancer clinics	28

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Magarill Y.A., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immunoassay of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone for determination of personal lung cancer risk in men	35
Choyntonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A. Methodological approaches to prevention of radiation-induced skin reactions in neutron-photon therapy for malignant neoplasms	44

PRACTICE OF ONCOLOGY

Kochatkov A.V., Kharlov N.S. Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green dye in endometrial cancer patients: literature review and clinical experience	52
Tsarkov P.V., Kochetkov V.S., Efetov S.K., Kitsenko Yu.E., Stamov V.I. Intraoperative neuromonitoring of pelvic autonomic nerves during surgical treatment of colorectal cancer: a review of the literature and the initial experience of our clinic	58
Chernus N.Yu., Sidorov S.V., Babayants E.V., Krasilnikov S.E. Legal support of palliative care for cancer patients	65

REVIEWS

Bakanova M.L., Minina V.I., Savchenko Ya.A., Glushkov A.N. Polymorphism of folate metabolism genes and risk of lung cancer	70
Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Assessment of the receptor status in primary breast cancer with synchronous locoregional metastases: prognostic and clinical role?	78
Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigor'ev E.G., Velichko S.A., Churuksaeva O.N. Novel approaches to diagnostic imaging of locally advanced cervical cancer	83
Kayukova E.V. Role of liquid biopsy in the detection and monitoring of cervical cancer	92
Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panpherova E.V., Pisareva L.Ph., Cherdyntseva N.V. Ethnic aspects of hereditary breast cancer	102

CASE REPORTS

Abdullaev A.G., Davydov M.M., Kozlov N.A. Challenges in choice of the treatment strategy for patients with recurrent pseudomyxoma peritonei	109
--	-----

ANNIVERSARIES

Professor D.Z. Zikiryahodzhaev (70-th year anniversary)	115
---	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-5-14
УДК: 616-006-053.2:614.2 (470.3)

Для цитирования: Рыков М.Ю. Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-5-14.
For citation: Rykov M. Yu. Organization of medical care for children with cancer in the Central Federal District. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-5-14.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

М.Ю. Рыков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава
России, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России, г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2. E-mail: wordex2006@rambler.ru

Аннотация

Обоснование. Статистические показатели – основа планирования организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, а также оценки ее эффективности. В этой связи повышение достоверности статистических данных – одна из основных задач, стоящих перед научным сообществом. **Цель исследования** – анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. **Материал и методы.** Проанализированы оперативные отчеты за 2017 г. органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федерации, входящих в состав Центрального федерального округа. **Результаты.** Численность детского населения составила 6 824 049 чел. (возраст – 0–17 лет), число отделений детской онкологии – 9, число детских онкологических коек – 464, число дней занятости койки в году – 319,3. Врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, – 91, из них 64 (70,3 %) имеют сертификат врача-детского онколога. В 11 субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в 1 из них отсутствуют детские онкологические койки. Первичных пациентов со злокачественными новообразованиями – 821. Умерших пациентов – 156, в том числе из выявленных в 2017 г. – 66. Пациентов, выявленных активно, – 52 (6,3 %). Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 12 (на 100 тыс. для возрастной группы 0–17 лет), смертность – 2,3 (на 100 тыс. для возрастной группы 0–17 лет), годовичная летальность – 8 %. Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, неизвестно, поскольку отчеты не содержат точных сведений. На лечение за пределы Российской Федерации уехало 12 (1,5 %) первичных пациентов. **Заключение.** Большинство оперативных отчетов содержит показатели, которые не соответствуют друг другу, то есть предоставленные сведения не являются достоверными. Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Процент пациентов, выявленных активно, остается крайне низким. С целью устранения отмеченных дефектов необходимо внедрение в Российской Федерации единой базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, статистические показатели, заболеваемость, смертность, годовичная летальность, статистика, Центральный федеральный округ.

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH CANCER IN THE CENTRAL FEDERAL DISTRICT

M.Yu. Rykov

N.N. Blockhin Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
8/2, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia. E-mail: wordex2006@rambler.ru

Abstract

Background. Planning the organization of medical care for children diagnosed with cancer as well as assessing the quality of care is based on the statistical data analysis. **The purpose of the study** was to analyze the main parameters characterizing medical care for children with cancer in the Central Federal District. **Material and Methods.** The reports of the executive authorities in the sphere of health protection of 18 subjects of the Russian Federation included into the Central Federal District were analyzed for 2017. **Results.** The number of children aged 0–17 years was 6 824 049, the number of pediatric oncology departments was 9, the number of hospital beds for children with cancer was 464, the number of bed-days per year was 319.3. The number of physicians providing pediatric cancer care was 91, of them 64 (70.3 %) had a certificate of a pediatric oncologist. In 11 subjects of the Russian Federation, there were no departments of pediatric oncology, and in 1 of them, there were no hospital beds for children with cancer. The number of patients newly diagnosed with cancer was 821. The number of patients who died of cancer was 156, of them 66 were diagnosed with cancer in 2017. The cancer incidence rate was 12 per 100,000 children aged 0–17 years; the mortality rate was 2.3 per 100,000 children aged 0–17 years. The one-year mortality rate was 8 %. The mean time taken to establish the diagnosis and the time interval between diagnosis and initiation of treatment was unknown, since the reports did not contain precise information. Twelve (1.5 %) patients left the territory of the Russian Federation for receiving treatment outside the Russian Federation. **Conclusion.** The information provided in most reports was not statistically reliable. The cancer incidence rates were significantly lower than those in countries with high statistical reliability. For reliable estimation of the number of inpatient beds for children with cancer and the percentage of children referred for the treatment to the federal medical centers, it is necessary to implement a unified database for pediatric oncology in the Russian Federation.

Key words: pediatric oncology, malignant tumors, statistical data, cancer incidence, cancer mortality, one-year mortality, Central Federal district.

Введение

В мире проблема лечения детей с онкологическими заболеваниями является значимой и актуальной. Для обеспечения доступности и повышения качества медицинской помощи данной категории пациентов в последние годы интенсивно внедряются передовые технологии диагностики и лечения с использованием новейших препаратов, проводится большая работа по подготовке квалифицированных специалистов, организации специализированных центров и отделений, широкому применению современных лечебных технологий, таких как высокодозная химиотерапия, органосохраняющие операции и др. Это позволило значительно улучшить результаты лечения и достичь благоприятного течения и исхода заболеваний.

Детская онкология – одна из самых сложных областей медицины. Лечение пациентов требует привлечения врачей различных специальностей – детских онкологов, хирургов, лучевых диагностов и терапевтов, патоморфологов и многих других. Особая роль отводится врачам первичного звена – участковым педиатрам, от «онкологической настороженности» которых зависит ранняя вы-

являемость злокачественных новообразований, соответственно, и успех всего лечения.

Число детей с онкологическими заболеваниями, выявляемых ежегодно, продолжает увеличиваться, что объясняется совершенствованием методов диагностики и их широким внедрением в клиническую практику медицинских организаций субъектов Российской Федерации [1, 2]. При этом доля злокачественных новообразований в общей структуре смертности детей продолжает увеличиваться (с 7-го места в 2014 г. до 5-го – в 2017 г.) [3, 4]. Планирование организации медицинской помощи данной категории пациентов, в том числе с учетом вызовов времени, основано на регулярном анализе статистических показателей.

Цель исследования – анализ основных показателей, характеризующих состояние медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе.

Материал и методы

Проанализированы оперативные отчеты за 2017 г. органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья 18 субъектов Российской Федера-

ции, входящих в состав Центрального федерального округа: Белгородская, Брянская, Владимирская, Воронежская, Ивановская, Калужская, Костромская, Курская, Липецкая, Московская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тамбовская, Тверская, Тульская, Ярославская области и г. Москва.

Оперативные отчеты составлялись главными внештатными детскими специалистами субъектов, входящих в Центральный федеральный округ (ЦФО), на основании разработанной автором анкеты и содержали следующую информацию: численность детского населения в возрасте 0–17 лет; число первичных пациентов; заболеваемость (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет); общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете; число пациентов, выявленных активно; число умерших пациентов, из них из числа выявленных в 2017 г.; годовичная летальность (%); смертность (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет); наличие в субъекте отделения детской онкологии; число детских онкологических коек; число дней занятости койки в году; число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, из них число врачей, имеющих сертификаты детских онкологов; среднее время, затраченное на установление диагноза, дни; среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения, дни; среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от злокачественных новообразований пациентов, дни; число пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии; число пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения; число пациентов, уехавших на лечение за пределы Российской Федерации.

На основании полученных данных автором рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), число детских онкологических коек и врачей-детских онкологов на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболеваемости, смертности, годовичной летальности также рассчитаны автором для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

Объем выборки, который не рассчитывался предварительно (рассчитать объем выборки невозможно, поскольку в исследование вошли все дети с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями и попавшие в статистические отчеты), согласно представленным отчетам, максимально полный. Однако точно установить этот факт невозможно. Обоснованно предполагать, что часть пациентов не вошла в отчеты, что объясняет низкую заболеваемость в данных регионах.

Результаты

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах, входящих в состав ЦФО, представлены в табл. 1 и 2. Численность детского населения составила 6 824 049 чел. (0–17 лет). Максимальная численность детского населения – в Москве (2 025 073 чел.), минимальная – в Орловской области (135 958 чел.) (табл. 1).

Число отделений детской онкологии – 9. В 11 (50 %) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывается на койках, выделенных в составе других отделений многопрофильных детских клинических больниц. В 6 (33,3 %) субъектах функционирует по 1 отделению детской онкологии, в Москве – 3 отделения (табл. 1). Число детских онкологических коек составило 464. Наименьшее их количество в Смоленской и Ярославской областях (0,3 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наибольшее – в Рязанской и Липецкой областях (1,2 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) (рис. 1). Среднее число дней занятости койки в году составило 319,3. Наибольшее число дней занятости койки в году отмечено в Брянской области (454,42), наименьшее – в Тверской области (280).

Врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, – 91, из них 64 (70,3 %, 0,09 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. Во Владимирской, Воронежской и Тульской областях врачи-детские онкологи отсутствуют (медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями оказывают врачи-гематологи). Наибольшее число врачей-детских онкологов в Белгородской области (0,21 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшее – в Тверской области (0,04 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет). Лишь в 7 (38,8 %) субъектах все врачи, оказывающие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, имеют сертификаты детских онкологов (рис. 1). В 11 (61,1 %) субъектах нет отделений детской онкологии, в 1 из них отсутствуют детские онкологические койки.

Первичных пациентов со злокачественными новообразованиями – 821, число пациентов, состоящих на диспансерном учете (достигших ремиссии и продолжающих лечение), – 6 077. Таким образом, заболеваемость в ЦФО в 2017 г. составила 12, распространенность – 89,1 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет. Наибольшая заболеваемость отмечена в Орловской области (22,8 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет), наименьшая – во Владимирской области (3,58 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет) (рис. 2). Наибольшая распространенность – в Тверской области

Таблица 1

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Субъекты Российской Федерации	Численность детского населения	Заболеваемость*/Распространенность*ЗНО	Отделения детской онкологии	Число первичных пациентов/общее число детей, состоящих на учете (из них достигли ремиссии/продолжают лечение/выбыли из наблюдения)	Число умерших/из числа выявленных в 2017 г.	Одно-годичная летальность, %	Смертность*	Число пациентов, выявленных активно (%)	Число коек (**)	Число дней занятости койки в году
Белгородская область	284716	16,5/94	1	47/267 (н/д)	4/0	0	1,4	0	18 (0,6)	345
Ивановская область	183075	6,56/97,8	0	12/179 (169/10/22)	5/1	8,3	2,73	2 (16,7)	15 (0,8)	331
Калужская область	183080	8,7/25,7	0	16/47 (6/3/7)	2/0	0	1,1	0	11 (0,6)	321
Костромская область	129578	12,4/76,7	0	16/99 (39/80/н/д)	1/0	0	0,77	1 (6,2)	9 (0,7)	286
Курская область	206000	14,56/97,5	0	30/195 (191/4/0)	10/5	16,7	4,85	12 (40)	15 (0,7)	н/д
Липецкая область	214876	12,1/100,5	1	26/215 (179/36/14)	6/4	15,38	2,8	2 (7,7)	25 (1,2)	310
Московская область	1321598	9,4/80,1	0	124/1058 (н/д)	14/11	8,9	1	9 (7,3)	50 (0,4)	324,4
Орловская область	135958	22,8/104,4	1	31 – 28/141 (15/н/д/н/д)	1/0	0	0,73	0	15 (1,1)	348
Рязанская область	195514	17,94/103,6	0	35/202 (196/57/2)	2/0	0	1,02	0	24 (1,2)	321
Брянская область	228069	11/96,9	1	25/221 (215/29/39)	6/3	12	2,63	3 (12)	12 (0,5)	454,42
Владимирская область	251091	3,58/7,6	0	9/19 (н/д)	3/1	11,1	1,2	0	5 (0,2)	359,6
Воронежская область	398847	15,6/80,9	1	62/322 (н/д/155/13)	9/5	8	2,26	7 (11,3)	40 (1)	322,5
Москва	2025073	11,9/102,7	3	241/2074 (н/д)	81/29	12	4	0	195 (0,9)	355
Смоленская область	163085	4,9/92	0	8/150 (н/д)	2/1	12,5	1,2	2 (25)	5 (0,3)	412
Тамбовская область	173455	17,3/94,2	0	30/163 (150/20/0)	5/2	6,6	2,88	8 (26,7)	10 (0,6)	330,7
Тверская область	242600	16,1/109,5	0	39/265 (230/35/0)	2/0	0	0,82	6 (15,4)	12 (0,5)	280
Тульская область	251239	13,9/89,6	1	35/225 (н/д)	6/1	2,4	2,4	0	10 (0,4)	285,6
Ярославская область	236195	14,81/99,6	0	35/235 (н/д)	6/3	8,57	2,54	0	8 (0,3)	362
Итого	6824049	12/89,1	9	821/6077	156/66	8	2,3	52 (6,3)	464 (0,7)	319,3

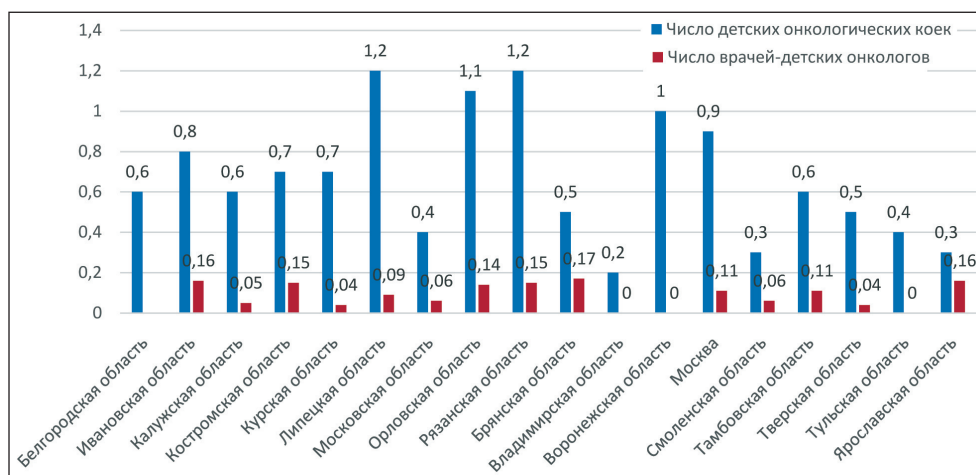


Рис. 1. Число врачей-детских онкологов и детских онкологических коек в субъектах Центрального федерального округа (на 10 тыс. населения в возрасте 0–17 лет)

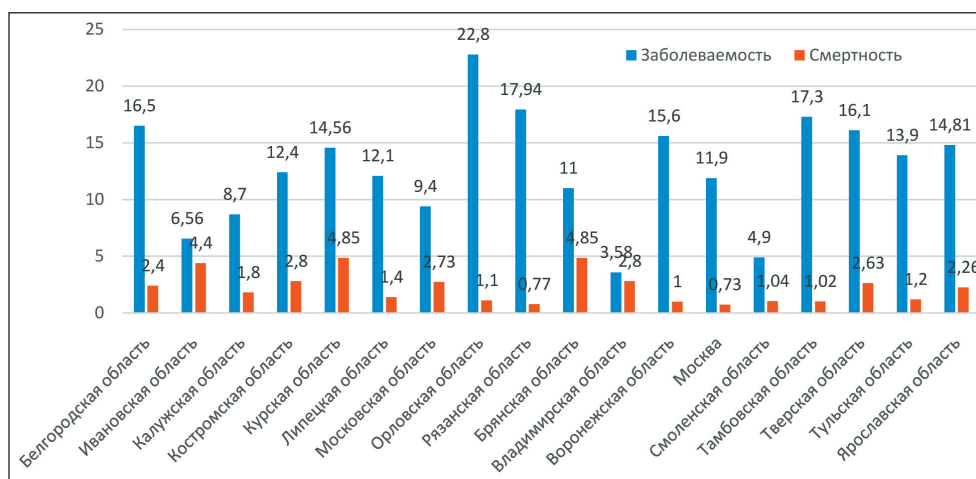


Рис. 2. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

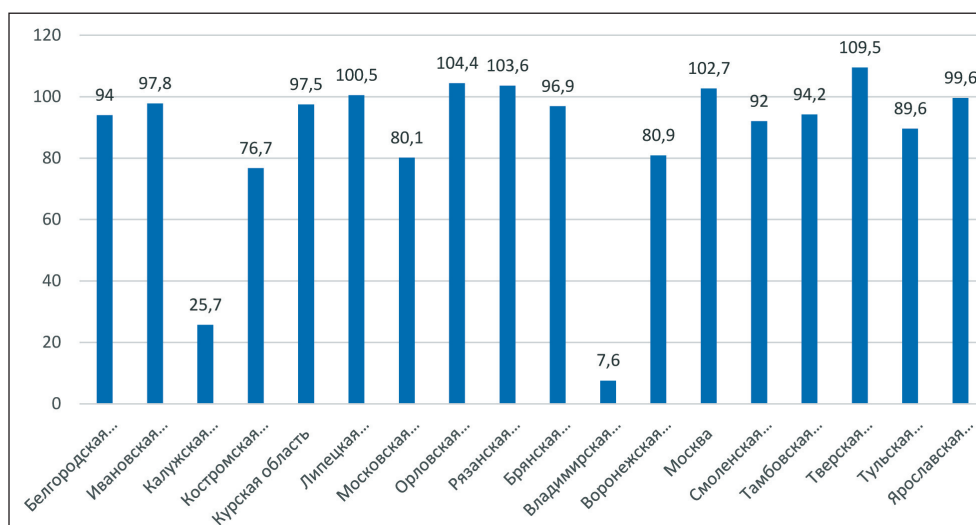


Рис. 3. Распространенность злокачественных новообразований в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

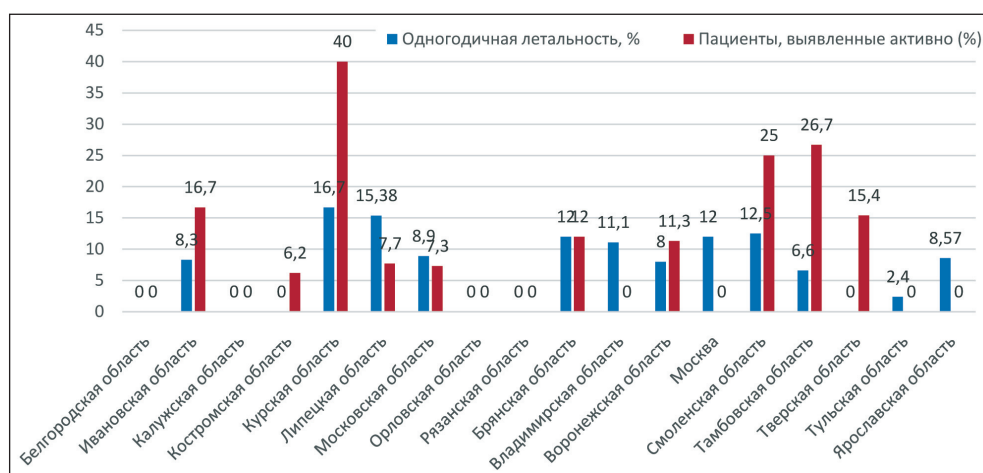


Рис. 4. Одногодичная летальность и пациенты, выявленные активно в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

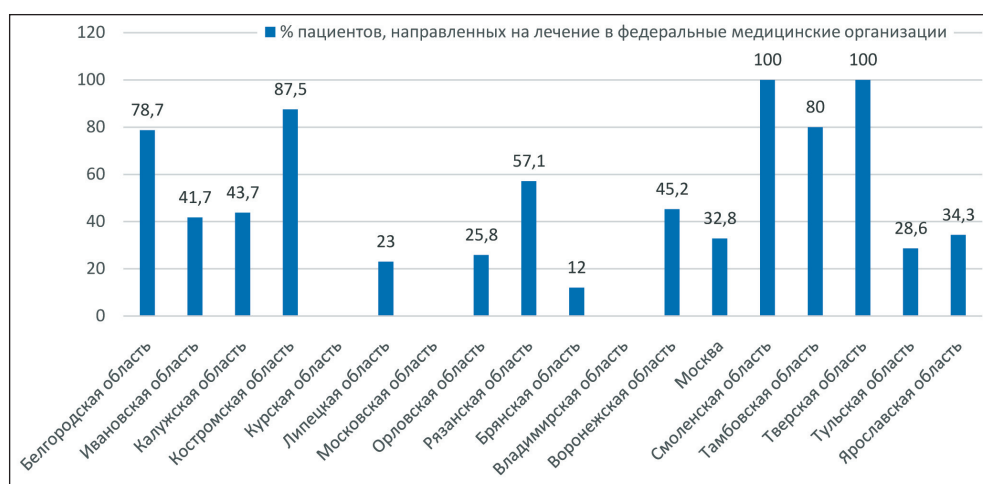


Рис. 5. Пациенты, направленные из субъектов Центрального федерального округа на лечение в федеральные медицинские организации в 2017 г.

(109,5 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшая – во Владимирской области (7,6 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) (рис. 3).

Умерло 156 пациентов, из них из числа выявленных в 2017 г. – 66. Таким образом, смертность составила 2,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, одногодичная летальность – 8 %. Наибольшая смертность отмечена в Курской области (4,85 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет), наименьшая – в Орловской области (0,73 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет) (рис. 2). Наибольшая одногодичная летальность отмечена в Курской области – 16,7 %, в 6 субъектах одногодичная летальность составила 0 % (рис. 4).

Пациентов, выявленных активно, – 52 (6,3 %). В ряде субъектов (Белгородская, Калужская, Орловская, Рязанская, Владимирская, Тульская, Ярославская области и г. Москва) во время плановых

профилактических осмотров злокачественных новообразований выявлено не было. Максимальный процент пациентов, выявленных активно, отмечен в Курской области – 40 % (рис. 4).

Среднее время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, неизвестно, поскольку отчеты не содержат точных сведений (указаны лишь сроки «от и до»). По приблизительным подсчетам, указанные временные промежутки составили 7 дней и 3 дня соответственно (табл. 2).

На лечение в медицинские организации федерального подчинения было направлено 36,5 % больных (без учета Курской, Московской и Владимирской областей, которые не предоставили данные). Наибольший показатель отмечен в Смоленской и Тверской областях (100 %), наименьший – в Брянской области (12 %) (рис. 5). На лечение за пределы Российской Федерации уехало 12 (1,5 %) первичных пациентов (табл. 2).

Таблица 2
Временные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, число пациентов, госпитализированных в медицинские организации федерального подчинения и обеспеченность врачами-детскими онкологами в субъектах Центрального федерального округа в 2017 г.

Субъекты Российской Федерации	Среднее время, затраченное на установление диагноза, дни	Среднее время, прошедшее от верификации диагноза до начала лечения, дни	Среднее время, затраченное на установление диагноза для умерших от ЗНО пациентов, дни	Число пациентов, госпитализированных в отделение детской онкологии (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, направленных на лечение в федеральные медицинские организации (% от числа первичных пациентов)	Число пациентов, уехавших на лечение за пределы Российской Федерации	Число врачей, занимающихся лечением детей с ЗНО/из них имеют сертификат врача-детского онколога (%/на 10 тыс. населения)
Белгородская область	7	1	10	47 (100)	37 (78,7)	0	6/6 (100)/0,21
Ивановская область	7	3	7	10 (83,3)	5 (41,7)	0	4/3 (75)/0,16
Калужская область	7	7	10	11 (68,7)	7 (43,7)	1	4/1 (25)/0,05
Костромская область	2–7	1–3	1–2	16 (100)	14 (87,5)	0	2/2 (100)/0,15
Курская область	5	1,5	3,5	13 (43,3)	н/д	0	6/1 (16,7)/0,04
Липецкая область	5	1	5	20 (76,9)	6 (23)	0	4/2 (50)/0,09
Московская область	3	0	3	107 (86,3)	н/д	0	8/8 (100)/0,06
Орловская область	7–20	2	3	23 (74,2)	8 (25,8)	0	3/2 (66,7)/0,14
Рязанская область	6,3	1,7	5,5	32 (91,4)	20 (57,1)	0	4/3 (75)/0,15
Брянская область	8,1	1,7	6	21 (84)	3 (12)	1	6/4 (66,7)/0,17
Владимирская область	3	1	3	н/д	н/д	0	2/0 (0)/0
Воронежская область	7	2	7	62 (100)	28 (45,2)	0	5/0 (0)/0
Москва	4	1	4	н/д	79 (32,8)	7	27/24 (88,9)/0,11
Смоленская область	14	14	15	8 (100)	8 (100)	0	1/1 (100)/0,06
Тамбовская область	4	2	2	30 (100)	24 (80)	0	2/2 (100)/0,11
Тверская область	7	1	7	39 (100)	39 (100)	0	1/1 (100)/0,04
Тульская область	2–14	3	2–14	25 (71,4)	10 (28,6)	0	2/0 (0)/0
Ярославская область	3–10	1	7	35 (100)	12 (34,3)	3	4/4 (100)/0,16
Итого	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	12	91/64 (70,3)/0,09

Обсуждение

Большинство оперативных отчетов содержали показатели, которые не соответствуют друг другу. Например, показатели заболеваемости и смертности не соответствовали численности детского населения, числу первичных пациентов и числу умерших пациентов. Также количество умерших в 2017 г. пациентов из числа выявленных в 2017 г. не соответствовало одногодичной летальности. Представленные в табл. 1 и 2 данные повторно рассчитаны автором с целью устранения указанных дефектов.

Высокий процент пациентов, направленных на лечение в медицинские организации федерального подчинения, вполне оправдан, поскольку детская онкология – централизованная отрасль медицины. Это объясняется относительно небольшим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно, и протоколами лечения, требующими привлечения врачей различных специальностей (детских онкологов, детских хирургов, лучевых диагностов, врачей-патологоанатомов, лучевых терапевтов, генетиков и т.д.). Учитывая, что лечение детей с онкологическими заболеваниями высокотехнологичное, в том числе с применением органосохраняющих операций, высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга, сложных методов диагностики, тиражирование данных методов во всех регионах нецелесообразно, поскольку это не только чрезвычайно затратно, но и лимитируется ограниченным числом первичных пациентов в каждом из субъектов, что не позволяет использовать оборудование с максимальной загрузкой. Помимо этого, выполнение сложных этапов лечения требует наличия большого опыта у врачей.

Таким образом, в отделениях детской онкологии субъектов, входящих в ЦФО, целесообразно выполнять лишь некоторые этапы лечения, например стандартные курсы химиотерапии, что оптимально, в том числе и с точки зрения транспортной доступности федеральных медицинских организаций, расположенных в Москве.

Показатели заболеваемости существенно ниже таковых в странах с высокой достоверностью статистических данных. Например, в Республике Беларусь заболеваемость детей в 2015 г. составила 18,4 для возрастной группы 0–14 лет. Оправданно полагать, что для возрастной группы 0–17 лет показатель заболеваемости превысит 20. Вместе с тем показатели смертности находятся на сопоставимом уровне [2, 4]. По сравнению с 2013 г. уровень заболеваемости в ЦФО практически не изменился, хотя увеличился в Российской Федерации, что свидетельствует о том, что выявляемость и учет за прошедшие 5 лет существенно не изменились [5]. Это объясняется отсутствием в Российской Федерации электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями (регистра), поскольку только единая система учета позволяет получать

достоверные статистические данные. Более того, необходимо создание единого регистра всех пациентов со злокачественными новообразованиями, независимо от возраста, что обеспечит преемственность в лечении и исключит «дублирование» больных в системе и выбывание из наблюдения после достижения совершеннолетия.

Немаловажно и то, что у пациентов, достигших ремиссии, существенно выше риски развития вторых опухолей и отдаленных осложнений противоопухолевого лечения. По этим причинам пациенты данной группы должны подвергаться углубленным и частым профилактическим осмотрам в период ремиссии, что существенно проще с использованием данных регистра. Регистр, позволяющий устранить отмеченные выше дефекты статистических данных, разработан и внедрен в клиническую практику «пилотных» медицинских организаций [2, 4].

Доля пациентов, выявленных активно, остается крайне низкой. Более того, данный показатель существенно снизился по сравнению с 2016 г. (с 9,1 до 6,3 %) [1]. Это объясняется не только формальным подходом к проведению плановых профилактических осмотров, но и низкой «онкологической настороженностью» участковых педиатров [1]. Это, в свою очередь, обусловлено относительной редкостью злокачественных новообразований у детей и отсутствием специфических симптомов [6, 7].

Таким образом, повышение качества подготовки педиатров в плане детской онкологии – один из основных факторов, направленных на повышение выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, поскольку, чем раньше начато лечение, тем выше вероятность достижения ремиссии [8]. Важная роль в решении данного вопроса должна принадлежать главным внештатным детским специалистам-онкологам субъектов, которым следует рекомендовать проведение регулярного аудита историй болезней пациентов с новообразованиями с клиническим разбором случаев диагностики заболеваний на распространенных стадиях [1]. К данной работе, безусловно, следует привлекать и педиатров, проводивших осмотр пациента при первом обращении после манифестации заболевания [9, 10].

Анализ отчетов выявил отсутствие достоверных сведений, касающихся временных показателей. Из устных бесед с составителями отчетов установлено, что время, затраченное на установление диагноза и прошедшее от момента его верификации до начала лечения, не анализировалось, указывались приблизительные цифры. При этом данные показатели являются одними из важнейших, и дальнейшие усилия должны быть направлены на их максимальное снижение.

С целью устранения отмеченных дефектов необходимо внедрение электронной базы данных

детей с онкологическими заболеваниями. Такая база данных, содержащая в том числе системы поддержки принятия врачебных решений, разработана и внедрена в клиническую практику пилотных медицинских организаций. Планируется ее внедрение в медицинских организациях Центрального федерального округа.

Заключение

Достоверность статистических данных в Российской Федерации, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, существенно повысилась. Можно отметить тенденцию роста заболеваемости, обусловленную совершенствованием методов диагностики и учета пациентов. Учитывая это, обоснованно ожидать дальнейший рост заболеваемости (выявляемости). Однако процент паци-

ентов, выявленных активно, находится на низком уровне, что объясняется атипичностью течения злокачественных новообразований у детей и низким уровнем подготовки педиатров в плане детской онкологии, недостаточным опытом, объясняющимся нехарактерностью злокачественных новообразований у детей. Большой процент пациентов, направляемых на определенные этапы лечения в федеральные медицинские организации, вполне оправдан, поскольку детская онкология – сложная и мультидисциплинарная специальность, что определяет ее централизованность. Устранение некоторых дефектов учета требует внедрения современного российского программного обеспечения, что позволит научному сообществу получать данные, направленные на разработку новых протоколов лечения и повышение качества медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия. 2017; 4(3): 159176. [Rykov M.Y., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Oncoepidiatrics. 2017; 4(3): 159176. (in Russian)]. doi: 10.15690/onco.v4i3.1747.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2017. CA Cancer J Clin. 2017; 67(1): 730. doi: 10.12691/jcrt-6-2-5.
3. Рыков М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. Онкопедиатрия. 2017; 4(4): 234245. [Rykov M.Y. Mortality From Malignant Tumors in Children in the Russian Federation. Oncoepidiatrics. 2017; 4(4): 234245. (in Russian)]. doi: 10.15690/onco.v4i4.1810.
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. Евразийский онкологический журнал. 2017; 5(2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. Eurasian journal of Oncology. 2017; 5(2): 349–357. (in Russian)].
5. Рыков М.Ю., Сусульва Н.А., Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Поляков В.Г. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(6): 686691. [Rykov M.Y., Susulyova N.A., Chumakova O.V., Baibarina E.N., Polyakov V.G. Cancer Incidence of Child Population of the Russian Federation and its Provision of Medical Care (Doctors, Bedspace, Diagnostic and Therapeutic Technologies): Analysis of Statistical Data for 2013. Current pediatrics. 2015; 14(6): 686691. (in Russian)]. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477.
6. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2013; 13 (6): 397–411. doi: 10.1038/nrc3526.
7. World Health Organization. Cancer control: diagnosis and treatment. WHO Guide for effective programmes [Internet]: <http://apps.who.int> (cited 22.04.2019).
8. Ostime A. Navigating teenage cancer. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Sep; 2(9): 634. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30239-6.
9. Rodriguez-Galindo C., Friedrich P., Morrissey L., Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. Curr Opin Pediatr. 2013 Feb; 25(1): 315. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe.
10. Sankila R., Martos Jiménez M.C., Miljus D., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E., Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988/1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006; 42(13): 197280. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.013.

Поступила/Received 09.08.18
Принята в печать/Accepted 29.10.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыков Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ ДОГ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии лечебного факультета, ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу (г. Москва, Россия). E-mail: wordex2006@rambler.ru. SPIN-код: 7652-0122. ORCID: 0000-0002-8398-7001. Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153.

Финансирование

Исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор объявляет, что у него нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maxim Yu. Rykov, MD, PhD, Deputy Director, N.N. Blockhin Medical Research Center of Oncology; Assistant Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: wordex2006@rambler.ru. Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The author declare that he have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21

УДК: 616.65-006.6-08-06:615.849.1

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Стриканова И.А., Джабраилова С.О., Лепилина О.Г., Боряшева Н.Б., Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы высокого риска. Анализ осложнений лечения. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21.

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Strikanova I.A., Dzhabrailova S.O., Lepilina O.G., Borysheva N.B., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Combined modality radiotherapy for high-risk prostate cancer. Analysis of treatment-related complications. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21.

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА. АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ

К.С. Макарова, Ю.В. Гуменецкая, В.А. Бирюков, А.А. Обухов,
И.А. Стриканова, С.О. Джабраилова, О.Г. Лепилина, Н.Б. Боряшева,
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mks.40@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – анализ токсичности сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска прогрессирования. **Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных результатов СЛТ у 88 больных РПЖ, получивших лечение в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с апреля 2016 г. по февраль 2018 г. Медиана наблюдения составила 13 мес (от 3 до 23 мес). Возраст пациентов варьировал от 49 до 80 лет, в среднем – 64,8 года. Инициальный уровень ПСА составлял от 3,5 до 114 нг/мл (в среднем – 16,7 нг/мл). Все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования заболевания (D'Amico et al.). В зависимости от последовательности этапов СЛТ больные были разделены на две группы. У больных первой группы (n=45) проводили курс конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 44–46 Гр с последующим (через 2–3 нед) сеансом брахитерапии (^{192}Ir в дозе 15 Гр, однократно). Во второй группе (n=43) пациентам проводили внутритканевую терапию с последующим курсом ДЛТ в СОД 44–46 Гр. **Результаты.** Запланированный курс СЛТ выполнен в полном объеме у всех больных РПЖ. Острые лучевые реакции I степени тяжести (RTOG/EORTC) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) наблюдали у 29 (32,9 %) пациентов. Острые лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени отмечены у 17 (19,3 %), II степени – у 2 (2,3 %) пациентов. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов МВП отмечены у 6 (6,8 %), II степени – у 3 (3,4 %) пациентов; формирование стриктуры уретры – у 1 (1,1 %) больного. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта отмечены у 8 (9,1 %), II степени – у 6 (6,8 %) больных. **Заключение.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости СЛТ больными РПЖ. Уровень развития острых лучевых реакций и осложнений со стороны критических органов вполне приемлем, позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов и не превышает опубликованные данные.

Ключевые слова: рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия, осложнения, токсичность, лучевые реакции.

COMBINED MODALITY RADIOTHERAPY FOR HIGH-RISK PROSTATE CANCER. ANALYSIS OF TREATMENT-RELATED COMPLICATIONS

K.S. Makarova, Yu.V. Gumenetskaya, V.A. Biryukov, A.A. Obukhov,
I.A. Strikanova, S.O. Dzhabrailova, O.G. Lepilina, N.B. Borysheva,
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia
4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: mks.40@mail.ru

Abstract

Purpose: to analyze toxicity of combined modality radiotherapy in high-risk prostate cancer patients. **Material and Methods.** Short-term outcomes after combined modality radiotherapy were analyzed in 88 prostate cancer patients treated at clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center between April 2016 and February 2018. The median follow-up time was 13 months (range, 3–23 months). The mean age of the patients was 64.8 years (range, 49–80 years). An initial PSA was in the range of 3.5–114 ng/ml (mean 16.7 ng/ml). All patients were considered high-risk according to the D'Amico classification. The patients were divided into two groups according to the sequence of combined modality radiotherapy. In group 1, the patients (n=45) received conformal EBRT to a total dose of 44–46 Gy, and 2–3 weeks later, they underwent high-dose rate ¹⁹²Ir- brachytherapy (one single fraction of 15 Gy) as a boost to EBRT. In group 2, the patients (n=43) were treated with interstitial brachytherapy followed by EBRT delivering at total doses of 44–46 Gy. **Results.** All patients eventually completed the combined modality radiotherapy course planned for them. Acute, grade 1 genitourinary (GU) toxicities (RTOG/EORTC) occurred in 29 (32.9 %) patients. Acute gastrointestinal (GI) toxicity was grade 1 in 17 (19.3 %) and grade 2 in 2 (2.3 %) patients. Late GU toxicity was grade 1 in 6 (6.8 %) and grade 2 in 3 (3.4 %) patients. An urethral stricture developed in 1 (1.1 %) patient. Late GI toxicity was grade 1 in 8 (9.1 %) patients and grade 2 in 6 (6.8 %) patients. **Conclusion.** The preliminary results of this study suggest satisfactory tolerability of combined modality radiotherapy by prostate cancer patients. The level of acute toxicity and complications in critical organs is quite acceptable, which maintains high quality of life for patients and does not exceed the published data.

Key words: prostate cancer, combined modality radiotherapy, complications, radiation reactions.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимая второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин во всем мире после рака трахеи, бронхов и легких [1]. В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрирован 38 371 новый случай РПЖ, при этом заболеваемость мужского населения России за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. В 2006 г. распространенность РПЖ составила 27,4 случая на 100 000 населения, в 2016 г. – 56,5 на 100 000 населения. Прирост заболеваемости составил 116,9 %, РПЖ по этому показателю занимает первое место [2]. Удельный вес больных РПЖ I–II стадий составляет 56 %, III стадии – 25,1 % [3].

Общепризнанными методами радикального лечения РПЖ являются хирургический (радикальная простатэктомия) и лучевой (дистанционная и контактная лучевая терапия). Опубликованные данные свидетельствуют о том, что эскалация суммарной очаговой дозы при проведении лучевого лечения РПЖ способствует увеличению частоты

достижения локального контроля и улучшению выживаемости пациентов без биохимического рецидива во всех группах риска прогрессирования заболевания [4, 5]. Однако современные тенденции в развитии лучевой терапии РПЖ, наряду с повышением противоопухолевой эффективности, направлены на уменьшение частоты и степени тяжести осложнений, что вместе с улучшением результатов лечения способствует сохранению высокого качества жизни больных. Эти эффекты могут быть достигнуты путем сочетания двух способов подведения дозы ионизирующего излучения – дистанционного и контактного (внутриканального) облучения. Преимущество применения сочетанной лучевой терапии заключается также в радиобиологических особенностях РПЖ. Данные большинства опубликованных исследований свидетельствуют о том, что соотношение α/β для клеток РПЖ имеет низкое значение (0,9–2,2), и оно ниже, чем α/β окружающих нормальных тканей [6, 7]. Таким образом, можно предполагать, что оптимальное соотношение между туморицидным эффектом лучевой терапии и повреждающим воздействием

Таблица

**Характеристика больных РПЖ, получивших
сочетанное лучевое лечение**

Показатель	Число больных (n=88)
Возраст, лет	
Медиана	65
Диапазон	49–80
Распространенность опухоли (категория Т)	
T2a	2 (2,3 %)
T2c	45 (51,1 %)
T3a	33 (37,5 %)
T3b	8 (9,1 %)
Сумма баллов по шкале Глисона	
<7	27 (30,7 %)
7	47 (53,4 %)
≥8	14 (15,9 %)
Инициальный ПСА, нг/мл	
<10	33 (37,5 %)
10–20	38 (43,2 %)
>20	17 (19,3 %)
Гормональная терапия	
Неоадьювантная	6 (6,8 %)
Сопутствующая	62 (70,5 %)
Не проводилась	19 (21,6 %)
Орхэктомия	1 (1,1 %)
Длительность наблюдения, мес	
Медиана	13
Диапазон	3–23

на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является высокоомощностная брахитерапия (ВМБТ).

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) и Американской ассоциации брахитерапии (ABS), а также ведущих российских экспертов, проведение брахитерапии в режиме монотерапии возможно у пациентов с благоприятным прогнозом. Что же касается пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ, то в данной группе больных рекомендовано сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) либо мультимодальное лечение, включающее гормональную терапию [8–10]. В последние годы растет интерес к проведению данного вида лечения, и уже опубликованные данные свидетельствуют о высокой эффективности мультимодального подхода у больных РПЖ высокого риска [11–13]. Очевидно, что комбинация методов противоопухолевого лечения и эскалация СОД увеличивают и риск развития осложнений, поэтому необходимо тщательно анализировать все неблагоприятные последствия лечения, которые могут оказывать влияние на качество жизни больных.

Целью исследования является анализ частоты развития и степени тяжести лучевых реакций и осложнений СЛТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Материал и методы

Проведен анализ непосредственных результатов СЛТ у 88 пациентов с РПЖ, получивших лечение в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с апреля 2016 г. по февраль 2018 г. Медиана наблюдения составила 13 мес (3–23 мес). Возраст пациентов варьировал от 49 до 80 лет, в среднем – 64,8 года. Уровень ПСА до лечения составлял от 3,5 до 114 нг/мл (в среднем – 16,7 нг/мл). На момент постановки диагноза клиническая стадия cT2N0M0 выявлена у 47 (53,4 %) больных, cT3N0M0 – у 41 (46,6 %) больного. Морфологическое подтверждение диагноза РПЖ (аденокарцинома) получено во всех случаях, сумма баллов по шкале Глисона составила 6 у 27 (30,7 %); 7 – у 47 (53,4 %); 8 – у 11 (9,0 %); 9 – у 3 (3,4 %) больных РПЖ. Учитывая инициальный уровень ПСА, степень дифференцировки и местную распространенность опухоли (категория Т), все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования заболевания (классификация D’Amico et al.) [14].

Большинству пациентов (46/52,2 %) была проведена неоадьювантная (от 1 до 7 мес до начала ЛТ, в среднем – 4,5 мес) и сопутствующая гормональная терапия (ГТ); у 16 (18,1 %) пациентов гормональная терапия назначена одновременно с началом ЛТ. После завершения курса сочетанной лучевой терапии ГТ продолжена в адьювантном режиме (от 12 до 24 мес). У 6 (6,8 %) пациентов прово-

дили только неоадьювантную ГТ (от 1 до 3 мес) с целью уменьшения объема предстательной железы; 1 (1,1 %) больному выполнена двусторонняя орхэктомия (по месту жительства) за 3 мес до начала ЛТ; 19 (21,6 %) пациентам ГТ не проводили (таблица).

В зависимости от последовательности этапов СЛТ больные были разделены на две группы. У больных первой группы (n=45) проводили курс конформной ДЛТ с последующим (через 2–3 нед) сеансом брахитерапии. Во второй группе (n=43) пациентам проводили внутритканевую лучевую терапию с последующим (через 2–3 нед) курсом конформной ДЛТ. Конформная ДЛТ у всех больных проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (в разовой очаговой дозе 2 Гр), 1 фракция в день 5 дней в неделю до СОД 44–46 Гр. Топометрическая подготовка у всех пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с обязательным применением фиксирующих устройств; 3D-дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и семенные пузырьки с отступом на планируемый объем мишени 1 см во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных проводили с помощью

системы объёмной визуализации мишени – IGRT (XVI). Во время курса лечения (как правило, после достижения СОД 20 Гр) все пациенты получали консервативное лечение с целью профилактики развития лучевых реакций и осложнений.

Брахитерапию проводили на аппарате Гамма-Мед Плюс под УЗ-навигацией с использованием ^{192}Ir ; в РОД 15 Гр однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования брахитерапии применяли программное обеспечение Vitesse 2.5 и BrachyVision.

После завершения курса СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых двух лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров исследовали уровень ПСА в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили ТРУЗИ предстательной железы, УЗИ органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). МРТ малого таза и другие методы исследования выполняли по показаниям.

Результаты

Запланированный курс СЛТ выполнен в полном объёме у всех больных РПЖ. Анализ токсичности лечения свидетельствовал о вполне удовлетворительной его переносимости больными. Оценка развития ранних токсических эффектов и поздних осложнений лучевой терапии производилась в соответствии с классификацией RTOG/EORTC. Острые лучевые реакции I степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) отмечены у 29 (32,9 %) больных. Острые лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени отмечены у 17 (19,3 %), II степени – у 2 (2,3 %) больных. Ни в одном случае развитие лучевых реакций не потребовало перерыва в курсе лечения. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов МВП отмечены у 6 (6,8 %), II степени – у 3 (3,4 %) больных. Формирование стриктуры уретры через год после проведения СЛТ отмечено у 1 (1,1 %) пациента, которому по поводу сопутствующего заболевания (рак мочевого пузыря) неоднократно (до СЛТ) выполняли трансуретральные резекции (ТУР). Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечены у 8 (9,1 %), II степени – у 6 (6,8 %) больных.

Обсуждение

К настоящему времени уже проведено достаточное количество контролируемых рандомизированных исследований, в которых продемонстрировано статистически значимое улучшение выживаемости больных РПЖ при проведении ДЛТ с увеличением СОД в опухоли выше 70 Гр. Вместе с тем эскалация дозы весьма лимитирована толерантностью нормальных тканей, находящихся в непосредственной близости от опухоли, и неизбежно сопровождается увеличением риска развития осложнений лечения

[15–18]. В связи с этим идет постоянный поиск способов и методик, повышающих конформность облучения при РПЖ, что позволяет выполнять эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. В настоящее время все более возрастает интерес к возможности применения у больных РПЖ методик СЛТ, которые, по данным ряда авторов, наряду с высокой эффективностью демонстрируют приемлемую переносимость лечения [19–21]. Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности и токсичности ДЛТ и СЛТ с применением в качестве буста ВМБТ ^{192}Ir , опубликовано в 2012 г. [22]. Hoskin et al. не отметили увеличения токсичности при проведении СЛТ с эскалацией СОД, при медиане наблюдения 7 лет поздние лучевые осложнения любой степени тяжести со стороны нижних отделов МВП отмечены в группе СЛТ в 31 %, а в группе без эскалации дозы – в 30 % случаев ($p=0,5$). Частота клинически значимых осложнений со стороны нижних отделов МВП за первые 8 лет наблюдения при применении буста ВМБТ ($n=110$) составила 4–14 %, при ДЛТ ($n=108$) – 0–10 %. При этом значимые различия в группах отмечали только при наблюдении в течение 5,5 лет (14 % vs 0 %, $p=0,02$). Также продемонстрировано увеличение частоты развития стриктур уретры в группе применения буста ВМБТ – 8 % vs 2 %, но различия не были статистически значимыми ($p=0,1$).

В некоторых исследованиях продемонстрировано преимущество использования современных технологий ДЛТ, например, лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) в лечении РПЖ, которая, как известно, позволяет улучшить подведение дозы к мишени вблизи от органов риска, что способствует уменьшению токсичности лечения. Spratt et al. опубликовали результаты исследования с участием 870 пациентов, которым проводили или курс ДЛТ с применением технологии IMRT до СОД 86,4 Гр ($n=470$), или брахитерапию в сочетании с IMRT до СОД 45–50,4 Гр. Медиана наблюдения за больными составила 5,3 года (от 1 до 14 лет). Авторы сообщают, что в сравниваемых группах актуаральная 7-летняя поздняя токсичность II степени со стороны нижних отделов ЖКТ составила 4,6 % vs 4,1 % ($p=0,89$), III степени – 0,4 % vs 1,4 % ($p=0,36$). Осложнения II степени со стороны нижних отделов МВП наблюдали в 19,4 % vs 21,2 % ($p=0,14$), III степени – в 3,1 % vs 1,4 % ($p=0,74$) [23]. Авторы не отметили значимого увеличения токсичности лечения при применении СЛТ.

В 2014 г. опубликована обзорная статья о применении СЛТ в лечении РПЖ, представляющая результаты одноцентровых исследований со всего мира, включивших около 5 000 пациентов с медианой наблюдения до 10 лет. Несмотря на различия в подводимых дозах и режимах фракционирования, отмечена вполне приемлемая, по мнению автора,

токсичность лечения – поздние осложнения III степени тяжести со стороны нижних отделов ЖКТ наблюдали редко (0–3 %), поздние осложнения III степени со стороны нижних отделов МВП – в 1–14 % случаев [24].

В недавно опубликованном исследовании L. Åström et al. среди 623 пациентов, которым провели СЛТ, при 5-летнем и 10-летнем наблюдении преобладала поздняя токсичность со стороны нижних отделов МВП $\geq$ II степени – в 22 и 28 % случаев и $\geq$ III степени – в 4 и 6 % соответственно периодам наблюдения. Поздние осложнения со стороны ЖКТ $\geq$ II степени отмечены в 12 %, $\geq$ III степени – в 1 % как при 5-летнем, так и при 10-летнем наблюдении. Авторы также утверждают, что большой объем предстательной железы и ТУР в анамнезе оказывали значимое влияние на развитие осложнений $\geq$ II степени со стороны МВП [25].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о хорошей переносимости больными СЛТ и вполне согласуются с опубликованными до настоящего времени данными. Так, частота развития осложнений $\geq$ II степени со стороны нижних отделов МВП составила 3,4 %, со стороны нижних отделов ЖКТ – 6,8 %. Осложнений III степени до настоящего времени не наблюдали.

Традиционно высокомоментную брахитерапию рассматривали как дополнение к ДЛТ в виде так называемого «буста», совместное применение которых представляет сочетанный вариант лучевого лечения при промежуточном и высоком риске РПЖ. Единого стандарта по проведению сочетанной терапии не существует: в каждой клинике, применяющей СЛТ, имеет место собственный протокол – от нескольких фракций брахитерапии в течение одних суток до 3–6 фракций в течение 2 нед. Оптимальной считается одна фракция в 15 Гр в со-

четании с ДЛТ до 40–46 Гр. До сих пор также нет ответа на вопрос, что следует выполнять на первом этапе СЛТ – брахитерапию или ДЛТ [26]. Поэтому вопрос об оптимальном сочетании дистанционного и внутритканевого облучения остается предметом открытой дискуссии. Предварительные результаты нашего исследования свидетельствовали об отсутствии зависимости между последовательностью этапов СЛТ и частотой развития осложнений лечения. Так, поздние осложнения со стороны нижних отделов МВП и нижних отделов ЖКТ при проведении ДЛТ до брахитерапии (в 1-й группе) наблюдали у 5 (11,1 %) и 7 (15,6 %) больных, во 2-й группе (ДЛТ после брахитерапии) подобные осложнения отмечены у 5 (11,6 %) и 7 (16,3 %) пациентов. Различий по степени тяжести поздних осложнений после реализации СЛТ в двух группах у больных до настоящего времени также не наблюдали. Необходимо дальнейшее продолжение исследования для оценки частоты развития поздних осложнений лечения при более длительном сроке наблюдения за пациентами, а также для изучения возможного влияния различных факторов на нежелательные последствия лечения у больных РПЖ.

Заключение

Предварительные результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости СЛТ больными РПЖ. Уровень развития лучевых осложнений со стороны критических органов вполне приемлем, не превышает опубликованные данные и позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов. Для оценки эффективности лечения и качества жизни больных РПЖ после СЛТ нами осуществляется динамическое наблюдение за всеми пациентами и продолжается набор больных в группы исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IARC. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018 [Internet]. URL: <http://geo.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (cited 23.07.2018).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2016 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. (in Russian)].
4. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., Efstathiou J.A., Coen J.J., Bush D.A., Lunt M., Spiegel D.Y., Skowronski R., Jabola B.R., Rossi C.J. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/American college of oncology 95-09. J Clin Oncol. 2010 Mar; 28 (7): 1106–11. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.
5. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol. 2014 Jan; 110 (1): 104–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
6. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy

outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta=1.4$ (0.9–2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1; 82 (1): e17–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.

7. Fowler J.F., Dasu A., Toma-Dasu I. Is the α/β ratio for prostate tumors really low and does it vary the level of risk at diagnosis? Anticancer Res. 2013 Mar; 33 (3): 1009–11.

8. Yamada Y., Rogers L., Demanes D.J., Morton G., Prestidge B.R., Pouliot J., Cohen G.N., Zaider M., Ghilezan M., Hsu I.C. American Brachytherapy society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012 Jan-Feb; 11 (1): 20–32. doi: 10.1016/j.brachy.2011.09.008.

9. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., Van den Bergh R.C.N., Van den Broeck T., Van der Poel H.G., Van der Kwast T.H., Rouvière O., Schoots I.G., Wiegelt T., Cornford P. Eur Urol. 2017 Apr; 71 (4): 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

10. Новиков С.Н., Оценков В.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н., Бирюков В.А., Коротких Н.В., Молоков А.А., Новиков Р.В., Цыбульский А.Д. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомоментной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание. 17 ноября 2016, Москва. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3: 10–23. [Novikov S.N., Oshchepkov V.N., Kanaev S.V., Bayankin S.N., Biryukov V.A., Korotkih N.V., Molokov A.A., Novikov R.V., Tsibulskiy A.D. Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow. Experimental and Clinical Urology. 2017; 3: 10–23. (in Russian)].

11. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., Brundage M., Kirkbride P., Gospodarowicz M., Cowan R., Kostashuk E.C., Anderson J., Swanson G., Parmar M.K., Hayter C., Jovic G., Hiltz A., Hetherington J., Sathya J., Barber J.B., McKenzie M., El-Sharkawi S., Souhami L., Hardman P.D., Chen B.E., Warde P. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1; 33 (19): 2143–50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7510.
12. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P., Dubois J.B., Mirimanoff R.O., Storme G., Bernier J., Kuten A., Sternberg C., Billiet I., Torecilla J.L., Pfeffer R., Cutajar C.L., Van der Kwast T., Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov; 11 (11): 1066–73. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
13. Mottet N., Peneau M., Mazon J.J., Molinier V., Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012 Aug; 62 (2): 213–9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.053.
14. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Wu Y.H., Chen M., Art M., Tomaszewski J.E., Wein A. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2000 Apr; 55 (4): 572–577.
15. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014 Jan; 110 (1): 104–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
16. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H., Millar J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K., Sydes M.R. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr; 15 (4): 464–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3.
17. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., Bosch W., Bruner D.W., Bahary J.P., Lau H., Duclos M., Parliament M., Morton G., Hamstra D., Seider M., Lock M.I., Patel M., Gay H., Vigneault E., Winter K., Sandler H. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Jun 14; 4 (6): e180039. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0039.
18. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1; 70 (1): 67–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.
19. Joseph N., Taylor C., O'Hara C., Choudhury A., Elliott T., Logue J., Wylie J. A combined single high-dose rate brachytherapy boost with hypofractionated external beam radiotherapy results in a high rate of biochemical disease free survival in localised intermediate and high risk prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016; 121 (2): 299–303. doi: 10.1016/j.radonc.2016.09.016.
20. Shahid N., Loblaw A., Chung H.T., Cheung P., Szumacher E., Danjoux C., Sankrecha R., Zhang L., Deabreu A., Mamedov A., Morton G. Long-term Toxicity and Health-related Quality of Life after Single-fraction High Dose Rate Brachytherapy Boost and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Intermediate-risk Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 Jul; 29 (7): 412–420. doi: 10.1016/j.clon.2017.01.042.
21. Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W., Merrick G.S., Stock R.G., Blasko J.C., Zelefsky M.J. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2017 Jan-Feb; 16 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.006.
22. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J., Lowe G.J., Ostler P.J., Bryant L. Randomized trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012 May; 103 (2): 217–22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
23. Spratt D.E., Zumsteg Z.S., Ghadjar P., Kollmeier M.A., Pei X., Cohen G., Polkinghorn W., Yamada Y., Zelefsky M.J. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014 Sep; 114 (3): 360–7. doi: 10.1111/bju.12514.
24. Morton G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachytherapy.* 2014 Oct; 6 (3): 323–30. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.
25. Åström L., Grusell E., Sandin F., Turesson I., Holmberg L. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Apr; 127 (1): 81–87. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.025.
26. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Брахитерапия. Обнинск: ФГБУ «ВНИИГМИ-МЦД», 2017. [Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. Brachytherapy. Obninsk, 2017. (in Russian)].

Поступила/Received 09.08.18
Принята в печать/Accepted 12.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Ксения Сергеевна, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mks.40@mail.ru. SPIN-код: 6327-6528. AuthorID (РИНЦ): 949055. ORCID: 0000-0001-7192-3193.

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая радиологическим отделением с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: gumenetskayul@yandex.ru. SPIN-код: 2022-7351. AuthorID (РИНЦ): 305914. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Бирюков Виталий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: vitbiryukov@gmail.com. SPIN-код: 3167-0076. AuthorID (РИНЦ): 746560. ORCID: 0000-0002-6750-521X.

Обухов Александр Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: obuhov_al@mail.ru.

Стриканова Ирина Александровна, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: strik.88@mail.ru. SPIN-код: 1814-8439. AuthorID (РИНЦ): 934764. ORCID: 0000-0002-9638-3573.

Джабраилова Сабина Омаровна, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: 79082892222@mail.ru.

Лепилина Ольга Геннадьевна, научный сотрудник отделения клинической дозиметрии и топометрии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9528-6002. AuthorID (РИНЦ): 880654. ORCID: 0000-0002-1868-6894.

Борышева Наталья Борисовна, кандидат физико-математических наук, заведующая отделением клинической дозиметрии и топометрии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5292-4243. AuthorID (РИНЦ): 279373.

Карякин Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1486-9379. AuthorID (РИНЦ): 339511. ORCID: 0000-0002-6112-2840.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. AuthorID (РИНЦ): 710405. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 0352-2016-001.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Kseniya S. Makarova, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: mks.40@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7192-3193

Yuliya V. Gumenetskaya, MD, Head of the Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: gumenetskayyul@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

Vitalij A. Biryukov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: vitbiryukov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6750-521X.

Aleksandr A. Obukhov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: obukhov_al@mail.ru.

Irina A. Strikanova, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: strik.88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9638-3573.

Sabina O. Dzhabrailova, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: 79082892222@mail.ru.

Olga G. Lepilina, Researcher, Department of clinical dosimetry and topometry, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1868-6894.

Natalya B. Borysheva, PhD, Head of the Department of clinical dosimetry and topometry, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia).

Oleg B. Karyakin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6112-2840.

Sergej A. Ivanov, MD, DSc, Professor, Director of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrej D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Radiology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Funding

The study was carried out in the framework of the State Program № 0352-2016-001.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Генс Г.П., Олейникова И.Н., Сирота Н.А., Моисеева Н.И., Шикина В.Е., Киркин В.В. Влияние дистресса на неоангиогенез у больных раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 22–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-22-27.

For citation: Guens G.P., Oleynikova I.N., Sirota N.A., Moiseeva N.I., Shikina V.E., Kirkin V.V. Distress and neoangiogenesis in ovarian cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 22–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-22-27.

ВЛИЯНИЕ ДИСТРЕССА НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Г.П. Генс¹, И.Н. Олейникова¹, Н.А. Сирота¹,
Н.И. Моисеева², В.Е. Шикина³, В.В. Киркин⁴

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 127473, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24²

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и
медицинских технологий ФМБА», г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 115682, Ореховый бульвар, 28³

НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко»

ОАО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия⁴

Россия, г. Москва, 129128, ул. Будаевская, 2⁴

Аннотация

Введение. По данным экспериментальных и клинических исследований, дистресс, испытываемый онкологическими пациентами, активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов в опухолевой ткани. Катехоламины, связываясь с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения, активируют процессы неоангиогенеза опухоли. Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А). **Цель исследования** – оценить взаимосвязь уровня сывороточного VEGF А с дистрессом у больных раком яичников. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование «поперечного среза», в которое включено 100 пациенток с морфологически верифицированным раком яичников I–IV стадии, медиана возраста – $56 \pm 9,56$ года. Определение уровня VEGF А в сыворотке крови пациенток проводили методом иммуноферментного анализа. Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса». **Результаты.** Медиана показателя сывороточного VEGF А у больных раком яичников составила 325,77 пг/мл. Клинически значимый дистресс был диагностирован у 54 % пациенток. Показатель сывороточного VEGF А статистически значимо коррелировал с дистрессом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,33$; 95 % ДИ=0,11–0,52, $p<0,004$) и стадией заболевания ($\rho=0,30$; 95 % ДИ=0,02–0,53, $p<0,05$). При этом не было выявлено корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процесса. Методом регрессионного анализа было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF А в сыворотке крови больных раком яичников. **Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак яичников, дистресс, неоангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов семейства А, психоонкология, качество жизни.

DISTRESS AND NEOANGIOGENESIS IN OVARIAN CANCER PATIENTS

**G.P. Guens¹, I.N. Oleynikova¹, N.A. Sirota¹, N.I. Moiseeva², V.E. Shikina³,
V.V. Kirkin⁴**

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia¹

20/1, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia²

24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia²

Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of

Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia³

28, Orekhovy boulevard, 115682-Moscow, Russia³

N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of Russian Railway Company, Moscow, Russia⁴

2, Budayskaya Street, 129128-Moscow, Russia⁴

Abstract

Background. Previous pre-clinical and clinical trials showed that distress experienced by cancer patients can activate the sympathetic nervous system, resulting in the elevation of the level of catecholamines in tumor tissue. Catecholamines activate tumor neoangiogenesis via binding to the adrenergic receptors of tumor cells and cells of tumor microenvironment. Vascular endothelial growth factor A (VEGF A) plays a key role in tumor neoangiogenesis. **Objective.** to evaluate the correlation between serum VEGF A level and distress in ovarian cancer patients. **Material and Methods.** The prospective cross-sectional study included 100 patients with stage I–IV ovarian cancer. The median age of the patients was $56 \pm 9,56$ years. Enzym-linked immunosorbent assay was used for the assessment of serum VEGF A level. Distress thermometer (validated self-reported questionnaire) was used for distress diagnosis. **Results.** The median serum VEGF A level was 325.77 pg/ml. A clinically significant distress was diagnosed in 54 % of patients. We found the correlation between the serum VEGF A level and distress level in ovarian cancer patients (Spearman's $\rho=0.33$; 95 % CI, 0.11–0.52; $p < 0.004$). We also found the correlation between the serum VEGF A level and disease stage ($\rho=0.30$; 95 % CI 0.02–0.53; $p < 0.05$). However, there was no correlation between distress and disease stage. The regression analysis method revealed that distress was an independent factor of serum VEGF A elevation in ovarian cancer patients ($p < 0.05$). **Conclusion.** Assessment and early diagnosis of cancer-related distress was shown to be important for the appropriate management of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, distress, neoangiogenesis, vascular endothelial growth factor A, psycho-oncology, quality of life.

Введение

Рак яичников на ранних стадиях развития, как правило, протекает бессимптомно. Более 60 % пациенток на момент постановки диагноза имеют III–IV стадию, что отражается на прогнозе заболевания. Одногодичная летальность при раке яичников составляет 22 % [1].

Сам факт постановки диагноза, который несет в себе угрозу инвалидизации, социальной изоляции и смерти, а также процесс противоопухолевого лечения травмируют психику пациенток и являются причиной дистресса различной степени выраженности. По определению основателя коллегии по коррекции дистресса Национальной противораковой сети США Jimmie C. Holland дистресс – это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением [2]. Дистресс является фактором, снижающим качество жизни онкологических больных, что обуславливает необходимость его своевременной диагностики и коррекции [3, 4].

Поддержание качества жизни пациентов является второй по значимости задачей противоопухолевого лечения после общей выживаемости [5]. Согласно современному международному стандарту оказания онкологической помощи, дистресс является одним из 6 основных физиологических показателей, определяемых у онкологических больных при поступлении в стационар, наряду с пульсом, температурой тела, артериальным давлением, частотой дыхательных движений и болью [6, 7].

В экспериментальных исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Хронический дистресс, испытываемый пациентками, приводит к активации симпатической нервной системы с последующим повышением уровня катехоламинов в сыворотке крови и в опухолевой ткани. Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) связываются с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения. Хроническая адренергическая стимуляция активи-

рует процессы роста опухоли, инвазии и миграции опухолевых клеток, неоангиогенеза [8, 9].

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А). Повышение уровня VEGF А в опухоли происходит вследствие гипоксии. Это приводит к быстрому росту кровеносных сосудов, которые снабжают опухоль кислородом и нутриентами, что крайне важно для усиления ее роста. В метаанализе 16 исследований было показано, что повышенный уровень VEGF А в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациенток, страдающих раком яичников, является независимым фактором прогноза, связанным со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости [10].

В литературе нам не удалось найти исследований, посвященных связи уровня дистресса у онкологических больных и сывороточного VEGF А.

Целью исследования является изучение взаимосвязи между уровнем сывороточного VEGF А и психологическим дистрессом у больных раком яичников.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование «поперечного среза», в которое включено 100 пациенток с морфологически верифицированным

раком яичников (РЯ) в возрасте от 25 до 79 лет, медиана возраста – $56 \pm 9,56$ года (табл. 1). После подписания информированного согласия у пациенток осуществляли забор венозной крови и перед проведением хирургического лечения или перед началом проведения химиотерапии предлагали им заполнить опросники. Для определения VEGF А использовали иммуноферментную тест-систему Human VEGF Quntikine ELISA, DVE00 (R&D Systems, США) с чувствительностью <10 пг/мл.

Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса», разработанный национальной противораковой сетью США, в адаптации на русский язык И.Н. Олейниковой и соавт. [11]. Разрешение на перевод с английского языка на русский и валидацию данной методики для использования в России у женщин со злокачественными новообразованиями было получено в письменном виде у председателя Коллегии Национальной противораковой сети США по лечению дистресса Jimmie C. Holland.

Методика состоит из двух частей. Первая – термометр дистресса, на котором пациенткам предлагалось отметить по шкале от 0 до 10, насколько выраженный дистресс они испытывали за прошедшую неделю, где 0 – отсутствие дистресса, а 10 – крайне выраженный дистресс. Вторая часть – список из 39 вопросов, касающихся социальной, психической, духовной сферы и физического состояния пациентки, которые позволяют выявить причины дистресса.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Medcalc. Для оценки распределения (параметрическое/непараметрическое) всех количественных признаков мы использовали критерии типа Колмогорова – Смирнова. Корреляцию непараметрических данных оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Регрессионный анализ проводили методом множественной регрессии.

Результаты

Уровень VEGF А у больных раком яичников находился в пределах от 29,94 пг/мл до 2240,01 пг/мл. По критерию типа Колмогорова – Смирнова данный показатель был непараметрическим ($p=0,0022$). Медиана показателя VEGF А составила $325,77 \pm 451,69$ пг/мл.

Был проведен анализ корреляции уровня сывороточного VEGF А с возрастом больных раком яичников, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли (табл. 2). Уровень сывороточного VEGF А статистически значимо коррелировал со стадией заболевания (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,30$; 95 % ДИ=0,02–0,536, $p<0,05$). Корреляции с возрастом пациенток, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли не было.

Таблица 1

Характеристики пациенток, включенных в исследование

Показатель	Количество больных (n=100)
Возраст (медиана, лет)	$56 \pm 9,56$
Стадия опухолевого процесса	
I	23 (23 %)
II	7 (7 %)
III	11 (11 %)
IV	59 (59 %)
Гистологический тип	
Серозный рак	81 (81 %)
Прочие	19 (19 %)
Степень дифференцировки	
Высокодифференцированная	16 (16 %)
Умереннодифференцированная	23 (23 %)
Низкодифференцированная	28 (28 %)
Неизвестно	33 (33 %)
Полученное лечение (на момент включения)	
До начала лечения	30 (30 %)
Только хирургическое	18 (18 %)
Хирургическое + химиотерапия	52 (52 %)
Образование	
Высшее	46 (46 %)
Среднее	54 (54 %)
Семейное положение	
Замужем	47 (47 %)
Не замужем	53 (53 %)

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между уровнем сывороточного VEGF A и возрастом, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли у больных раком яичников

Клинические характеристики	Коэффициент корреляции Спирмена, rho	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, p
Возраст	0,20	-0,03–0,41	>0,05
Стадия	0,30	0,02–0,54	<0,05
Гистологический подтип опухоли	0,22	-0,07–0,47	>0,05
Степень дифференцировки опухоли	-0,07	-0,41–0,29	>0,05

Медиана баллов по «Термометру дистресса» у пациенток, включенных в исследование, составила $4 \pm 2,4$ балла. Клинически значимый дистресс (отметка на «Термометре дистресса» 4 и выше) был диагностирован у 54 (54 %) пациенток. С целью определения взаимосвязи между дистрессом и клиническо-анамнестическими данными был проведен анализ корреляции между дистрессом и возрастом, образованием, семейным положением больных, стадией заболевания и типом получаемого лечения. Уровень дистресса не коррелировал с возрастом, образованием, семейным положением больных и стадией заболевания ($p > 0,05$).

Была получена статистически значимая корреляция между уровнем дистресса и типом получаемого лечения (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0,28$; 95 % ДИ $-(0,5-0,03)$, $p < 0,05$). Пациентки перед хирургическим этапом лечения испытывали более выраженный дистресс.

Уровень сывороточного VEGF A у больных РЯ значимо коррелировал с дистрессом, коэффициент корреляции Спирмена составил 0,33; 95 % ДИ $0,11-0,52$, $p < 0,004$. Также нами была выявлена статистически значимая корреляция между стадией заболевания и уровнем сывороточного VEGF A ($p < 0,05$). При этом не было выявлено корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процес-

са (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,19$; 95 % ДИ $-0,06-0,43$, $p > 0,05$). Методом регрессионного анализа установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных раком яичников ($p < 0,05$) (рис. 1).

Обсуждение

Уровень сывороточного VEGF A у больных РЯ статистически значимо коррелировал со стадией заболевания и не коррелировал с возрастом, гистотипом и степенью злокачественности опухоли. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований [12].

Анализ распространенности дистресса у больных раком яичников, включенных в проведенное исследование, показал, что клинически значимый дистресс был выявлен у 57,1 % пациенток, что несколько выше, чем в ранее опубликованных исследованиях. В метаанализе S. Watts et al. частота дистресса у 3623 больных раком яичников составила 20–30 % [13]. По данным T.R. Norton et al., дистресс испытывают 20 % больных РЯ [14]. В исследовании В.А. Чулковой с соавт. распространенность дистресса у больных с опухолями женской репродуктивной системы находилась в пределах от 16 до 18 % [15].

Нами не выявлено взаимосвязи между дистрессом и возрастом пациенток, их семейным положением, уровнем образования, стадией заболевания. Аналогичные данные получены в крупных зарубежных исследованиях [16, 17]. Уровень дистресса значимо коррелировал с проводимым лечением. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что больные РЯ, анкетированные до начала лечения и перед хирургическим вмешательством, имели небольшой период времени с момента постановки диагноза и испытывали более выраженный дистресс.

Нами установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных РЯ. Это может являться подтверждением связи процессов неоплазии в опухоли и психологического статуса. Механизм влияния дистресса, испытываемого онкологическими больными, на образование новых кровеносных сосудов опухоли был изучен в проведенных

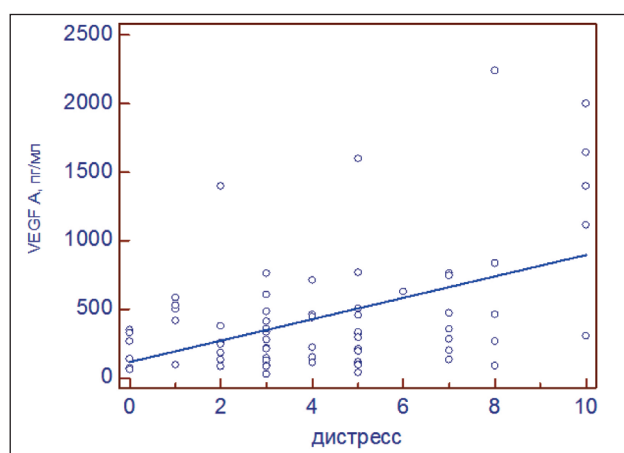


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников

ранее исследованиях. Доказано, что в норме симпатическая нервная система может запускать процессы заживления ран через стимуляцию активации процессов ангиогенеза [18].

У онкологических больных под воздействием хронического дистресса происходит активация симпатической нервной системы, что ведет к повышению концентрации катехоламинов в опухолевой ткани и ткани опухолевого микроокружения. Взаимодействие катехоламинов с бета-адренорецепторами клеток опухоли и клеток эндотелия сосудов модулирует экспрессию генов VEGF A [19]. Исследования с использованием фармакологических и генетических ингибиторов неоангиогенеза подтвердили, что индуцированная симпатической нервной системой регуляция неоангиогенеза опосредует стрессовое воздействие на рост и метастазирование опухоли *in vivo* [20]. Исследования на клетках рака яичников человека линий Hey-A8 и SKOV3ip1 показали, что данный механизм реализуется через аденилатциклазную систему вторичных внутриклеточных посредников [20, 21]. Важную роль в процессе неоангиогенеза опухоли играют макрофаги. Человеческие и мы-

шинные макрофаги экспрессируют VEGF A и матричные металлопротеиназы при адренергической стимуляции [22]. Это, в свою очередь, индуцирует образование новых кровеносных сосудов и провоцирует появление инвазивных свойств опухоли с помощью ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [23].

Таким образом, данные современных исследований свидетельствуют о важности диагностики дистресса у онкологических больных и о его патогенетической связи с повышением уровня нейротрофического ангиогенного фактора роста VEGF A. Увеличение содержания этого митогена в крови больных РЯ вызывает рост опухоли и метастазирование.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
2. Holland J.C., Alici Y. Management of distress in cancer patients. J Support Oncol. 2010. Jan-Feb; 8 (1): 4–12.
3. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А., Шикина В.Е., Садикова О.Е., Киркин В.В., Назаренко З.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников. Паллиативная медицина и реабилитация. 2017; 2: 25–7. [Oleynikova I.N., Gens G.P., Sirota N.A., Shikina E.V., Sadikova O.E., Kirkin V.V., Nazarenko Z.N. Quality of life and distress in patients with ovarian cancer. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2017; 2: 25–7. (in Russian)].
4. Ploos van Amstel F.K., van Ham M.A., Peters E.J., Prins J.B., Otevanger P.B. Self-reported distress in patients with ovarian cancer: is it related to disease status? Int J Gynecol Cancer. 2015 Feb; 25 (2): 229–35. doi: 10.1097/IGC.0000000000000355.
5. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J., Chlebowski R.T., Ingle J.N., Edge S.B., Mamounas E.P., Gralow J., Goldstein L.J., Pritchard K.I., Braun S., Cobleigh M.A., Langer A.S., Perotti J., Powles T.J., Whelan T.J., Brown G.P. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1996; 14 (2): 671–9. doi: 10.1200/JCO.2002.06.020.
6. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. Psychooncology. 2011 Jul; 20 (7): 677–80. doi: 10.1002/pon.1978.
7. Pirl W.F., Fann J.R., Greer J.A., Braun L., Deshields T., Fulcher C., Harvey E., Holland J., Kennedy V., Lazenby M., Wagner L., Underhill M., Walker D.K., Zabora J., Zebrack B., Bardwell W.A. Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: Report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. Cancer. 2014 Oct 1; 120 (19): 2946–54. doi: 10.1002/cncr.28750.
8. Green McDonald P., O'Connell M., Lutgendorf S.K. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. Brain Behav Immun. 2013 Mar; 30 Suppl. S1–9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.003.
9. Andersen B.L., Goyal N.G., Weiss D.M., Westbrook T.D., Maddocks K.J., Byrd J.C., Johnson A.J. Cells, cytokines, chemokines, and cancer stress: A biobehavioral study of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2018 Aug 1; 124 (15): 3240–3248. doi: 10.1002/cncr.31538.
10. Yu L., Deng L., Li J., Zhang Y., Hu L. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review and

meta-analysis. Gynecol Oncol. 2013 Feb; 128 (2): 391–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.002.

11. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А. Исследование дистресса у женщин, больных злокачественными новообразованиями. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика. 2014; 3(5). URL: <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения: 15.12.2018). [Oleynikova I.N., Gens G.P., Sirota N.A. The Research of distress in female cancer patients. Clinical and Medical Psychology: Research, Training, Practice. 2014; 3 (5). URL: <http://medpsy.ru/climp> (cited 15.12.2018). (in Russian)].

12. Dobrzycka B., Mackowiak-Matejczyk B., Terlikowska K.M., Kulesza-Bronczyk B., Kinalski M., Terlikowski S.J. Prognostic significance of pretreatment VEGF, survivin, and Smac/DIABLO serum levels in patients with serous ovarian carcinoma. Tumour Biol. 2015 Jun; 36 (6): 4157–65. doi: 10.1007/s13277-015-3050-x.

13. Watts S., Prescott P., Mason J., McLeod N., Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. BMJ Open. 2015; 5 (11): e007618. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007618.

14. Norton T.R., Manne S.L., Rubin S., Carlson J., Hernandez E., Edelson M.L., Rosenblum N., Warshal D., Bergman C. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. J Clin Oncol. 2004 Mar 1; 22 (5): 919–26. doi: 10.1200/JCO.2004.07.028.

15. Чулкова В.А., Семглазова Т.Ю., Вагайцева М.В., Карицкий А.П., Демин Е.В., Федорова В.В., Кондратьева К.А., Пестерева Е.В., Беляев А.М. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация. Вопросы онкологии. 2017; 63 (2): 316–19. [Chulkova V.A., Semglazova T.Yu., Vagaitseva M.V., Karitsky A.P., Demin E.V., Fedorova V.V., Kondratieva K.A., Pestereva E.V., Belyaev A.M. Psychological rehabilitation and screening of emotional stress in cancer patients. Problems in Oncology. 2017; 63 (2): 316–19. (in Russian)].

16. Shim E.J., Shin Y.W., Jeon H.J., Hahm B.J. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list. Psychooncology. 2008 Jun; 17 (6): 548–55. doi: 10.1002/pon.1275.

17. Gil F., Grassi L., Travado L., Tomamichel M., Gonzalez J.R., Southern European Psycho-Oncology Study Group. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. Support Care Cancer. 2005 Aug; 13 (8): 600–6. doi: 10.1007/s00520-005-0780-0.

18. Cole S.W., Nagaraja A.S., Lutgendorf S.K., Green P.A., Sood A.K. Sympathetic nervous system regulation of the tumor microenvironment. Nat Rev Cancer. 2015 Sep; 15 (9): 563–72. doi: 10.1038/nrc3978.

19. Liu J., Deng G.H., Zhang J., Wang Y., Xia X.Y., Luo X.M., Deng Y.T., He S.S., Mao Y.Y., Peng X.C., Wei Y.Q., Jiang Y. The effect of chronic

stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 52: 130–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.008.

20. Thaker P.H., Han L.Y., Kamat A.A., Arevalo J.M., Takahashi R., Lu C., Jennings N.B., Armaiz-Pena G., Bankson J.A., Ravoori M., Merritt W.M., Lin Y.G., Mangala L.S., Kim T.J., Coleman R.L., Landen C.N., Li Y., Felix E., Sanguino A.M., Newman R.A., Lloyd M., Gershenson D.M., Kundra V., Lopez-Berestein G., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006; 12 (8): 939–44. doi: 10.1038/nm1447.

21. Lutgendorf S.K., Cole S., Costanzo E., Bradley S., Coffin J., Jabbari S., Rainwater K., Ritchie J.M., Yang M., Sood A.K. Stress-related

mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 1; 9 (12): 4514–21.

22. Sloan E.K., Priceman S.J., Cox B.F., Yu S., Pimentel M.A., Tangkanangkul V., Arevalo J.M., Morizono K., Karanikolas B.D., Wu L., Sood A.K., Cole S.W. The sympathetic nervous system induced a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res*. 2010; 70 (18): 7042–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.

23. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2009 May 1; 69 (9): 3727–30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.

Поступила/Received 23.12.18
Принята в печать/Accepted 15.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Генс Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3867-9491. AuthorID (РИНЦ): 731350. Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Олейникова Ирина Николаевна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 9272-9336. AuthorID (РИНЦ): 876963. Researcher ID (WOS): L-9165-2018. ORCID: 0000-0002-2595-1908.

Сирота Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической психологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код (РИНЦ): 7690-9160. AuthorID (РИНЦ): 77086. Author ID (Scopus): 7005635991.

Моисеева Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики опухолевых клеток, НИИ канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3228-2302. AuthorID (РИНЦ): 620174. Author ID (Scopus): 57196793410.

Шикина Валентина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8371-5054. AuthorID (РИНЦ): 1011179.

Киркин Владимир Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 3 (гинекологическим), ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 342520.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке независимой лаборатории «ИНВИТРО».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Gelena P. Gens, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

Irina N. Oleinikova, Postgraduate, Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): L-9165-2018. ORCID: 0000-0002-2595-1908.

Natalia A. Sirota, MD, DSc, Professor, Head of Clinical Psychology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7005635991.

Natalia I. Moiseeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Cell Genetics, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57196793410.

Valentina E. Shikina, MD, PhD, Head of Oncology Department of Anti-tumor Drugs, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency (Moscow, Russia).

Vladimir V. Kirkin, MD, PhD, Head of Gynecologic Oncology Department, N.A. Semashko Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railway Company (Moscow, Russia).

Funding

Supported by INVITRO, Moscow, Russia.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Кулага Е.В., Ключникова И.А., Соколова Е.Н., Шек Е.А., Склеенова Е.Ю. Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas Aeruginosa*, в онкологической клинике. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 28–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-28-34.

For citation: Dmitrieva N.V., Eidelshtein M.V., Aginova V.V., Perukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Kulaga E.V., Klyuchnikova I.A., Sokolova E.N., Shek E.A., Skleenova E.Yu. Nosocomial infections caused by *Pseudomonas Aeruginosa* in cancer clinics. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 28–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-28-34.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Н.В. Дмитриева¹, М.В. Эйдельштейн², В.В. Агинова^{1,3}, И.Н. Петухова¹,
З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹, И.В. Терещенко¹, Е.В. Кулага¹,
И.А. Ключникова¹, Е.Н. Соколова¹, Е.А. Шек², Е.Ю. Склеенова²

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

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

НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Россия²

Россия, г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28²

ГБПОУ МЗ «Медицинский колледж №1», г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 127206, Чуксин тупик, 6³

Аннотация

Цель исследования – оценить частоту выделения мультирезистентных *Pseudomonas aeruginosa* и выявить механизмы резистентности к карбапенемам. **Материал и методы.** Проанализировано 866 штаммов синегнойных палочек, выделенных из патологических материалов от онкологических больных в 2014–2016 гг. Определен уровень резистентности к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, цiproфлоксацину, амикацину в динамике. Резистентные к карбапенемам (Car-R) штаммы исследовали на наличие ферментов. **Результаты.** Число штаммов, резистентных к пиперациллину/тазобактаму в период 2014–2016 гг., составляло 20,1 % и 12,9 %, цефтазидиму – 33,0–32,9 %, цефепиму – 25,6–32,9 %, цiproфлоксацину – 36,8–43,8 %, амикацину – 23,8–24,9 %. Разница во всех случаях не достоверна ($p>0,05$). В то же время наблюдалось увеличение числа Car-R штаммов с 31,7 до 43,8 % ($p<0,05$). Анализ 7 штаммов в отношении приобретенных карбапенемаз выявил продукцию металло-бета-лактамаз группы VIM у 2 штаммов, GES-5 – у 1 штамма. **Заключение.** Резистентность *P. aeruginosa* ко всем группам антибиотиков не превышала 50 % и практически не изменялась в течение 3 лет, за исключением нарастания Car-R штаммов. Из 7 (42,9 %) изученных карбапенем-резистентных штаммов 3 были устойчивы генетически.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, онкологические больные, резистентность, продукция карбапенемаз, VIM, GES, внутрибольничные инфекции, антибактериальные препараты.

NOSOCOMIAL INFECTIONS CAUSED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN CANCER CLINICS

N.V. Dmitrieva¹, M.V. Eidelstein², V.V. Aginova^{1,3}, I.N. Perukhova¹,
Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹, I.V. Tereshchenko¹, E.V. Kulaga¹,
I.A. Klyuchnikova¹, E.N. Sokolova¹, E.A. Shek², E.Yu. Skleenova²

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

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia.

E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia²

28, Krupskaya Street, 214019-Smolensk, Russia²

Medical college №1, Moscow, Russia³

6, Chuksin tupik, 127206-Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the frequency of isolation of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and identify the mechanisms of resistance to carbapenems. **Material and Methods.** We analyzed 866 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples from cancer patients in the period 2014–2016. The level of resistance to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, amikacin in dynamics was determined. Carbapenem-resistant (Car-R) strains were examined for the presence of enzymes. **Results.** Between 2014 and 2016, the number of strains resistant to piperacillin/tazobactam was 20.1–12.9 %, to ceftazidime – 33.0–32.9 %, to cefepime – 25.6–32.9 %, ciprofloxacin – 36.8–43.8 %, amikacin – 23.8–24.9 %. No statistically significant differences were found ($p>0.05$). However, an increase in the number of Car-R strains from 31.7 to 43.8 % was observed ($p<0.05$). Of 7 strains of *P. aeruginosa* investigated for the presence of acquired carbapenemases, the production of metal-beta-lactamase of group VIM was detected in 2 strains, and class A carbapenemases of the GES-5 group in one strain. **Conclusion.** *P. aeruginosa* resistance to all antibiotic groups did not exceed 50 % and remained almost unchanged for 3 years, with the exception of the increase in Car-R strains. Three out of 7 (42.9 %) carbapenem-resistant strains were genetically stable.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, cancer patients, carbapenemase products, VIM, GES, nosocomial infections, antibacterial drugs.

Синегнойная палочка является типичным условно-патогенным микроорганизмом. Обладая многочисленными факторами вирулентности (токсинами, адгезинами и т. д.), она встречается у 3–5 % здоровых людей на коже, в носоглотке и кале [1–6]. Наибольшую проблему представляют внутрибольничные инфекции, вызванные синегнойными палочками. *P. aeruginosa* – четвертый по частоте выделения возбудитель, отвечающий за возникновение 10 % госпитальных инфекций [7, 8]. При этом доля штаммов, резистентных как к фторхинолонам, так и к карбапенемам, постоянно растет [9, 10]. *P. aeruginosa* – один из наиболее опасных патогенов для онкологических больных [1, 2].

По данным ECDC за 2016 г., треть изолятов *P. aeruginosa* (33,9 %) в Европейском союзе была устойчивой по меньшей мере к одной из трех групп антибиотиков (пиперацillin-тазобактам, фторхинолоны, цефтазидим, аминогликозиды и карбапенемы) [11]. Наибольший средний процент резистентности был зарегистрирован для пиперациллина-тазобактама (16,3 %), за которым следуют фторхинолоны (15,0 %), карбапенемы

(15,0 %), цефтазидим (13,0 %) и аминогликозиды (10,0 %) (рис. 1).

Материал и методы

Исследовали 4104 штамма грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от пациентов и отличавшихся высокой и множественной лекарственной резистентностью в 2014–16 гг., в том числе 866 штаммов, выделенных в 2014 г., 1243 штамма – в 2015 г. и 1995 штаммов, выделенных в 2016 г. Культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным микробиологическим методикам с применением стандартизированных питательных сред, согласно нормативным документам (Приказ МЗ СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»).

Все изоляты были идентифицированы до вида колориметрическим методом на анализаторах «Microscan WalkAway-40 SI» (производитель Siemens Healthcare Diagnostics, США) и «Vitek 2» (произ-

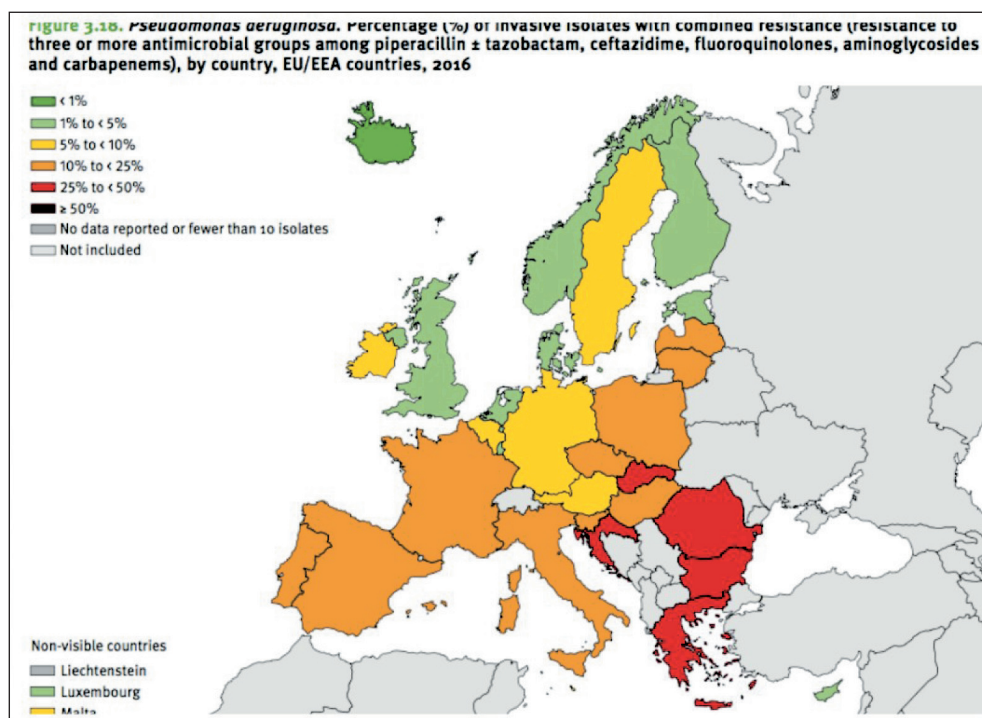


Рис. 1. Распространение MDR-штаммов *P. aeruginosa* в странах Европы (2016 г.) [11]. Примечание: темно-зеленый цвет – случаев не отмечено; светло-зеленый – спорадические случаи; светло-желтый – единичные госпитальные вспышки; темно-желтый – спорадические госпитальные вспышки; оранжевый – региональное распространение; красный – межрегиональное распространение; вишневый – эндемическая ситуация; серый – данные недоступны

водитель BioMérieux, Франция), а также методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Определение лекарственной устойчивости к антибиотикам проводили, согласно ISO 20776–1:2006 и ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010, турбидиметрическим методом на анализаторах «Vitek 2» и методом флуоресцентной детекции на анализаторе «Microscan WalkAway-40 SI».

Нечувствительные (умеренно-резистентные или резистентные) к карбапенемам штаммы исследовали на наличие карбапенемаз. Фенотипическую экспрессию карбапенемаз оценивали с использованием теста инактивации карбапенемов (CIM-test). Гены приобретенных карбапенемаз групп VIM, IMP, NDM и GES (подгруппа GES-2 (Gly170-Asn) и подгруппы GES-5 (Gly170-Ser)) определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. Выявление продукции карбапенемаз проводилось в лаборатории (заведующий – к.б.н. М.В. Эйдельштейн) НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России – Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антибиотикорезистентности

Результаты

Всего за 2014–16 гг. было выделено 839 штаммов *P. aeruginosa*. При изучении выделения штаммов синегнойной палочки по годам отмечено, что в 2014 г. выделено 239 (27,6 %), в 2015 г. – 251 (20,2 %), в 2016 г. – 349 (17,5 %) штаммов *P. aeruginosa*. Данные представлены относительно общего числа проанализированных в каждом году штаммов. Разница в частоте выделения синегнойной палочки в 2014–15 гг. и в 2014–16 гг. статистически значима ($p < 0,0001$). Однако достоверной разницы частоты выделения *P. aeruginosa* в 2015–16 гг. не обнаружено ($p > 0,05$).

При анализе динамики выделения *P. aeruginosa* в абсолютных цифрах за 2014–16 гг. отмечено увеличение абсолютного числа штаммов синегнойной палочки (рис. 2), однако в то же время относительное количество клинических изолятов *P. aeruginosa* имело тенденцию к снижению: в 2014 г. – 27,6 %; в 2015 г. – 20,2 %; в 2016 г. – 17,5 % (рис. 3).

Чаще всего синегнойная палочка обнаруживалась в отделяемом из нижних дыхательных путей (25,9 %), что достоверно выше ($p < 0,001$) такового в раневом отделяемом, отделяемом из дренажей – 15,5 %, мочи – 12,9 %, крови – 7,0 % (табл. 1). За исследуемый период отмечена тенденция к снижению устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам пенициллинового ряда (пиперацillinу/тазобактаму) с 20,1 % в 2014 г. до 17,1 % в 2015 г. ($p < 0,001$) и до 12,9 % в 2016 г., разница значима

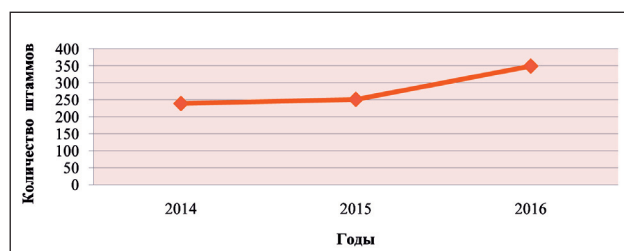


Рис. 2. Динамика выделения штаммов *P. aeruginosa* из биологических материалов в 2014–16 гг. (абсолютные значения)

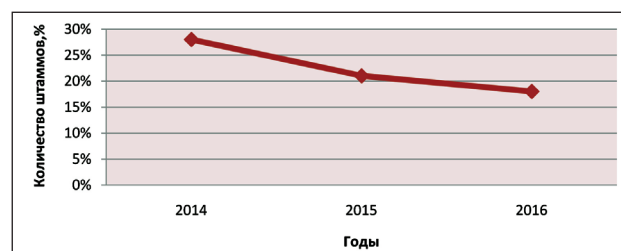


Рис. 3. Динамика выделения штаммов *P. aeruginosa* из биологических материалов в 2014–16 гг. (относительные значения)

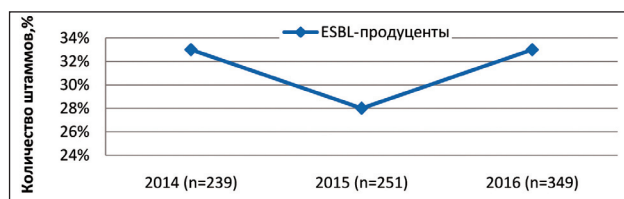


Рис. 4. Динамика выявления *ESBL*-продуцентов среди штаммов *P. aeruginosa* в 2014–16 гг.

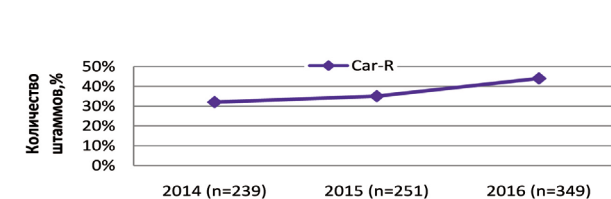


Рис. 5. Динамика выявления карбапенем-резистентных (*CarR*) штаммов *P. aeruginosa* в 2014–16 гг.

($p < 0,05$). По отношению к цефалоспорином значимых изменений в устойчивости не произошло, уровень резистентности был невысок. Так, число устойчивых к цефтазидиму штаммов находилось в диапазоне от 27,8 до 33,0 %, к цефепиму – от 24,7 до 32,9 % ($p > 0,05$) (табл. 2).

Наблюдалось увеличение устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам. За исследуемый период число резистентных штаммов к имипенему возросло с 38,9 % в 2014 г. до 40,6 % в 2015 г. и до 46,9 % в 2016 г., однако различия недостоверны ($p > 0,05$). Относительное количество устойчивых штаммов к меропенему значимо возросло – с 31,7 до 43,8 % ($p < 0,05$). Отмечено незначитель-

ное увеличение числа резистентных штаммов к фторхинолонам (ципрофлоксацину) – с 36,8 до 43,8 % ($p > 0,05$). По отношению к аминогликозидам (амикацин) число резистентных штаммов было невысоким (23,8–24,9 %), значимых различий в увеличении резистентности не выявлено.

Динамика выявления резистентных штаммов *P. aeruginosa* к цефалоспорином (продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия, англ. *ESBL*) и карбапенемам (продукция карбапенемаз) представлена на рис. 4 и 5. В 2014–16 гг. произошло нарастание количества *CarR* штаммов синегнойной палочки – с 31,7 до 43,8 % ($p < 0,05$), в то время как количество *ESBL*-продуцирующих *P. aeruginosa* в

Таблица 1

Частота выделения *P. aeruginosa* из различных патологических материалов

Виды патологических материалов	Частота выделения <i>P. aeruginosa</i>
Отделяемое из нижних дыхательных путей	218 (25,9 %)
Отделяемое из ран и дренажей	130 (15,5 %)
Моча	109 (12,9 %)
Кровь	59 (7,0 %)
Прочие биоматериалы	323 (38,5 %)
Всего	839 (16,9 %)

Таблица 2

Устойчивость *P. aeruginosa* к различным классам антибактериальных препаратов по годам

Препараты	Годы/количество штаммов <i>P. aeruginosa</i> , резистентных к тому или иному антибиотику		
	2014 (n=239)	2015 (n=251)	2016 (n=349)
Пиперацillin/ тазобактам	48 (20,1 %)	43 (17,1 %)	45 (12,9 %)
Цефтазидим	79 (33,0 %)	70 (27,8 %)	115 (32,9 %)
Цефепим	61 (25,6 %)	62 (24,7 %)	115 (32,9 %)
Имипенем	93 (38,9 %)	102 (40,6 %)	164 (46,9 %)
Меропенем	76 (31,7 %)	87 (34,6 %)	153 (43,8 %)
Ципрофлоксацин	88 (36,8 %)	100 (39,8 %)	153 (43,8 %)
Амикацин	57 (23,8 %)	83 (33,1 %)	87 (24,9 %)

Таблица 3

Продукция карбапенемаз штаммами *P. aeruginosa* (n=7), циркулирующими в онкологической клинике

Наименование патологического материала	Виды карбапенемаз			CIM-тест
	VIM	IMP	GES	
Моча	–	–	–	–
Желчь	–	–	GES-5	+
Желчь	–	–	–	–
Желчь	–	–	–	–
Желчь	+	–	–	+
Отделяемое из нижних дыхательных путей	–	–	–	–
Моча	+	–	–	+

Примечание: VIM, IMP, GES – типы карбапенемаз; CIM-тест – тест инактивации карбапенемов.

2015 г. снизилось до 27,8 % против 33,0 % в 2014 г. и снова возросло до 32,9 % в 2016 г. ($p>0,05$).

Результаты определения продукции и типов карбапенемаз, вырабатываемых циркулирующими в клинике штаммами *P. aeruginosa*, представлены в табл. 3. Из 7 штаммов *P. aeruginosa*, исследованных на наличие приобретенных карбапенемаз, продукция металло-бета-лактамаз группы VIM выявлена у 2 штаммов, карбапенемазы класса A, группы GES-5 – у 1 штамма. У всех трех штаммов фенотипическая экспрессия карбапенемаз была подтверждена с использованием CIM-теста. Таким образом, у 3 (42,9 %) из 7 исследованных штаммов *P. aeruginosa* были генетически устойчивы к препаратам группы карбапенемов.

Заключение

Резистентность штаммов *P. aeruginosa* ко всем группам антибиотиков составила менее 50 % и не изменялась за последние годы, однако количество карбапенем-резистентных штаммов увеличилось

с 31,7 до 43,8 % ($p<0,05$), тогда как количество *ESBL*-продуцентов оставалось на одном уровне – 33,0 и 32,9 % ($p>0,05$). В странах Европейского союза *P. aeruginosa*, составлявшая третью часть (33,9 %) всех изолятов в 2016 г., была устойчивой, по меньшей мере, к одной из групп антибиотиков (пиперацillin-тазобактам, фторхинолоны, цефтазидим, аминогликозиды и карбапенемы). Наибольший средний процент резистентности в 2016 г. был зарегистрирован для пиперациллина-тазобактама (16,3 %), фторхинолонов (15,0 %), карбапенемов (15,0 %), цефтазида (13,0 %), аминогликозидов (10,0 %). Проявляется комбинированная устойчивость к двум и более антибиотикам, однако ее средний уровень в странах Европы за период 2013–16 гг. уменьшился. По нашим данным, уровень резистентности штаммов *P. aeruginosa* сопоставим с европейским. При этом в клинике обнаружены штаммы, продуцирующие GES-5 и VIM- карбапенемазы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (3): 62–66. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epidemiology of hospital-acquired infections caused by highly resistant strains in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15 (3): 62–66. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. Резистентность микроорганизмов – возбудителей инфекций у онкологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии. 2005; 1: 17. [Dmitriyeva N.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S. The resistance of microorganisms – pathogens in cancer patients. Current Therapy in Oncology. 2005; 1:17. (in Russian)].
3. Демикховская Е.В. Неферментирующие бактерии в аспекте множественной антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций. Болезнь и антибиотики. 2012; 1 (6): 88–95. [Demikhovskaya Ye.V. Non-fermenting bacteria in the aspect of multiple antibiotic resistance of pathogens of nosocomial infections. Disease and Antibiotics 2012; 1(6): 88–95. (in Russian)].
4. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Стрелковский Л.С., Туркутукоев В.Б., Нехаева Г.И., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Асапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Галеева Е.В., Круглов А.Н., Вышелеская Н.Д., Александрова И.А., Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Ильина В.Н., Иванова С.Ф., Скальский С.В., Зубарева Н.А., Суборова Т.Н., Кречикова О.И., Щетинин Е.В., Николаева Т.А., Мартынова Н.М., Гудкова Л.В., Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Хасанова С.Г., Габбасова Л.А., Колесник Т.И., Торопова И.А., Палютин Ш.Х., Монахова С.И. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8 (3): 243–259. [Reshed'ko G.K., Ryabkova Ye.L., Farashchuk A.N., Strachunskiy L.S., Turkutuykov V.B., Nekhayeva G.I., Rozanova S.M., Boronina L.G., Agapova Ye.D., Marusina N.Ye., Mulykh I.G., Taraban V.K., Zdzitovetskiy D.E., Sarmatova N.I., Tikhonov Yu.G., Polikarpova S.V., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S., Dmitriyeva N.V., Petukhova I.N., Galeyeva Ye.V., Kruglov A.N., Vyshellesskaya N.D., Aleksandrova I.A., Beloborodova N.V., Vostrikova T.Yu., Il'ina V.N., Ivanova S.F., Skal'skiy S.V., Zubareva N.A., Suborova T.N., Krechikova O.I., Shchetinin Ye.V., Nikolayeva T.A., Mart'yanova N.M., Gudkova L.V., Ortenberg E.A., Ushakova M.A., Khasanova S.G., Gabbasova L.A., Kolesnik T.I., Toropova I.A., Palyutin Sh.Kh., Monakhova S.I. Non-fermentative Gram-negative Pathogens of Nosocomial Infections in the Departments of Intensive Therapy in Russia: Problems of Antibiotic Resistance. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2006; 8 (3): 243–259. (in Russian)].
5. Parkins M.D., Gregson D.B., Pitout J.D., Ross T., Laupland K.B. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Infection. 2010 Feb; 38 (1): 25–32. doi: 10.1007/s15010-009-9145-9.
6. Traugott K.A., Echevarria K., Maxwell P., Green K., Lewis J.S. 2nd. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. Pharmacotherapy. 2011 Jun; 31 (6): 598–608. doi: 10.1592/phco.31.6.598.
7. Mical P., Leibovici L. Combination Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Where do We Stand? Clin Infect Dis. 2013 Jul; 57 (2): 217–20. doi: 10.1093/cid/cit220.

8. Osih R.B., McGregor J.C., Rich S.E., Moore A.C., Furuno J.P., Perencevich E.N., Harris A.D. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar; 51 (3): 839–44. doi: 10.1128/AAC.00901-06.

9. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Туркутжиков В.Б., Нехаева Г.И., Бочкарев Д.Н., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Галеева Е.В., Круглов А.Н., Вышелеская Н.Д., Александрова И.А., Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Ильина В.Н., Иванова С.Ф., Скальский С.В., Зубарева Н.А., Суборова Т.Н., Малышева В.А., Осипова В.В., Щетинин Е.В., Николаева Т.А., Мартыанова Н.М., Гудкова Л.В., Ортенберг О.А., Ушакова М.А., Хасанова С.Г., Габбасова Л.А., Колесник Т.И., Торопова И.А., Палютин Ш.Х., Монахова С.И. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008; 10 (2): 96–112. [Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., Sukhorukova M.V., Shevchenko O.V., Edelstain M.V., Kozlov R.S., Turkutjikov V.B., Nekhaeva G.I., Bochkarev D.N., Rozanova S.M., Boronina L.G., Agapova E.D., Marusina N.E., Multiikh I.G., Taraban V.K., Zdzitovetsky D.E., Sarma-

tova N.I., Tikhonov Yu.G., Polikarpova S.V., Bolschakov L.V., Bogomolova N.S., Dmitrieva N.V., Petuchova I.N., Galeeva E.V., Kruglov A.N., Vischelesskaya N.D., Aleksandrova I.A., Beloborodova N.V., Vostrikova T.Yu., Iljina V.N., Ivanova S.F., Skalsky S.V., Zubareva N.A., Suborova T.N., Malischeva V.A., Osipova V.V., Shchetinin E.V., Nikolaeva T.A., Martiano-va N.M., Gudkova L.V., Ortenberg O.A., Uschakova M.A., Khasanova S.G., Gabbasova L.A., Kolesnik T.I., Toropova I.A., Paljutin Sh.H., Monachova S.I. Antimicrobial Resistance Patterns of Gramnegative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2008; 10 (2): 96–112. (in Russian)].

10. 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. [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 gram-negative bacterial resistance. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16 (1): 91–97. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. [Internet]. URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf> (cited 10.12.2018).

Поступила/Received 15.05.18

Принята в печать/Accepted 28.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. AuthorID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600.

Эйдельштейн Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

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

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). SPIN-код: 1265-2875. AuthorID (РИНЦ): 710090. Author 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). SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author 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). SPIN-код: 1991-2017. AuthorID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015.

Кулага Елена Валентиновна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ключникова Ирина Александровна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Соколова Елена Николаевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Шек Евгений Александрович, аспирант, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского; младший научный сотрудник, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

Склеенова Елена Юрьевна, научный сотрудник, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

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. Author ID (Scopus): 56338598600.

Mikhail V. Eidelstein, PhD, Head of Antibiotic Resistance Laboratory, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Viktoria V. Aginova, lecturer, Medical college №1 (Moscow, Russia).

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author 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). Author ID (Scopus): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author 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). Author ID (Scopus): 57193277015.

Elena V. Kulaga, Microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Irina A. Klyuchnikova, Bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Elens N. Sokolova, Bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Evgeny A. Shek, Postgraduate, N.G. Chernyshevsky Saratov State University; Junior Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Elena Yu. Skleenova, Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43

УДК: 616.24-006.6-07:616-097.3:577.2

Для цитирования: Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Магарилл Ю.А., Титов В.А., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Иммуноанализ антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону в определении индивидуальных рисков возникновения рака лёгкого у мужчин. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 35–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43.

For citation: Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Gordeeva L.A., Kostyanko M.V., Magarill Y.A., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immunoassay of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone for determination of personal lung cancer risk in men. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 35–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-35-43.

ИММУНОАНАЛИЗ АНТИТЕЛ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РИСКОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЛЁГКОГО У МУЖЧИН

А.Н. Глушков¹, Е.Г. Поленок¹, С.А. Мун¹, Л.А. Гордеева¹, М.В. Костянко²,
Ю.А. Магарилл³, В.А. Титов⁴, Н.Е. Вержбицкая⁴, И.А. Вафин⁵

Институт экологии человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»,
г. Кемерово, Россия¹

Россия, г. Кемерово, 650065, пр. Ленинградский, 10. E-mail: stellamun@yandex.ru¹

Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия²

Россия, г. Кемерово, 650000, ул. Красная, 6²

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Кемерово, Россия³

Россия, г. Кемерово, 650056, ул. Ворошилова, 22а³

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия⁴

Россия, г. Кемерово, 650036, ул. Волгоградская, 35⁴

Кемеровский областной центр крови, г. Кемерово, Россия⁵

Россия, г. Кемерово, 650066, пр. Октябрьский 22⁵

Аннотация

Определение индивидуального риска возникновения рака лёгкого у мужчин является ключевым звеном в профилактике этого заболевания. **Цель исследования** – выявить значимость иммуноанализа антител, специфичных к бензо[а]пирену (Bp), эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), в определении рисков возникновения рака лёгкого у мужчин с учётом возраста и курения. **Материал и методы.** С помощью полуколичественного иммуноферментного анализа были изучены сывороточные антитела классов G и A, специфичные к Bp, Es и Pg, у 620 здоровых мужчин (среди них 279 курящих) и 827 больных раком лёгкого (среди них 627 курящих). **Результаты.** Риск рака лёгкого оказался максимальным у курящих мужчин старше 55 лет, OR=15,4 (11,5–20,8 CI 95 %). Риск заболевания в этой подгруппе оказался ещё более высоким, если уровни антител к Bp и к Es превышали таковые к Pg, OR=20 (10,5–38,1), однако снижался до OR=3,2 (2,0–5,0), если уровни антител к Bp и Es были ниже, чем таковые к Pg. **Заключение.** Иммуноанализ антител, специфичных к Bp, Es и Pg, рекомендуется использовать для определения риска рака лёгкого у мужчин.

Ключевые слова: рак лёгкого, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон, иммуноферментный анализ, риск, курение.

IMMUNOASSAY OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE FOR DETERMINATION OF PERSONAL LUNG CANCER RISK IN MEN

A.N. Glushkov¹, E.G. Polenok¹, S.A. Mun¹, L.A. Gordeeva¹, M.V. Kostyanko²,
Y.A. Magarill³, V.A. Titov⁴, N.E. Verzhbitskaya⁴, I.A. Vafin⁵

Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS, Kemerovo, Russia¹

10, Leningradsky Avenue, 650065-Kemerovo, Russia. E-mail: stellamun@yandex.ru¹

Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia²

6, Krasnaya Street, 650000-Kemerovo, Russia²

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia³

22a, Voroshilov Street, 650056-Kemerovo, Russia³

Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia⁴

35, Volgogradskaya Street, 650036-Kemerovo, Russia⁴

Regional Center of Blood, Kemerovo, Russia⁵

22, Oktyabrsky Avenue, 650066-Kemerovo, Russia⁵

Abstract

A personalized lung cancer risk assessment is important for disease prevention. **The aim of the study** was to estimate a significance of immunoanalysis of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone for lung cancer risk prediction in men with respect to age and smoking. **Material and Methods.** Serum antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the blood serum of 620 healthy men (279 smokers) and 827 lung cancer patients (627 smokers) were studied using semi-quantitative enzyme immunoassay. **Results.** The high lung cancer risk was observed in smokers aged over 55 years: OR=15.4 (11.5–20.8 95 % CI). The lung cancer risk in this group of patients was significantly lower when their levels of antibodies to benzo[a]pyrene and to estradiol were lower than those to progesterone: OR=3.2 (2.0–5.0). The lung cancer risk was higher when the personal levels of antibodies to benzo[a]pyrene and to estradiol were higher than the levels of antibodies to progesterone: OR=20.0 (10.5–38.1). **Conclusion.** The immunoassay of the blood serum antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone could be useful for determination of the lung cancer risk in men.

Key words: lung cancer, antibodies, to benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone, enzyme immunoassay, risk, smoking.

Введение

Рак лёгкого (РЛ) – наиболее распространённое онкологическое заболевание у мужчин в России и в мире [1, 2]. Очевидными популяционными факторами риска возникновения РЛ являются пожилой возраст и курение. Вместе с тем определение индивидуальных рисков РЛ остаётся важной практической задачей. Одним из подходов к её решению является анализ аддуктов полициклических ароматических углеводородов, в частности бензо[а]пирена (Вр), с ДНК в ткани лёгкого и в циркулирующих лейкоцитах [3–5], а также анализ антител (АТ), специфичных к этим аддуктам, в сыворотке крови [6–9].

Учитывая возможность создания вакцин против химических канцерогенов окружающей среды для иммунопрофилактики рака [10–12], мы начали исследования АТ, специфичных к Вр, в сыворотке крови здоровых мужчин и больных РЛ. Одновременно анализировали АТ к эстрадиолу (Ес) и прогестерону (Рг), принимая во внимание взаимодействие Вр со стероидными гормонами в процессах инициации и промоции канцерогенеза [13–15] и перспективы применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в терапии РЛ [16]. Обнаружили, что сочетанное повышение

уровней АТ к Вр и Ес ассоциировано с РЛ в большей степени, чем каждого из них по отдельности, а одновременное повышение уровней АТ к Рг нивелирует сочетанный эффект АТ к Вр и Ес [17, 18]. Однако в предыдущих работах не учитывалось влияние факторов возраста и курения на риски возникновения РЛ при различных сочетаниях уровней исследуемых АТ.

Цель исследования – выявить значимость иммуноанализа АТ к Вр, Ес и Рг в определении рисков возникновения РЛ у мужчин с учётом возраста и курения.

Материал и методы

В обследование было включено 1447 мужчин, из них в исследуемую группу – 827 мужчин с диагнозом немелкоклеточный РЛ, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РЛ в каждом случае был подтвержден морфологически, рентгенологически и эндоскопически. В группе больных РЛ было 672 курящих (81 %) и 155 некурящих (19 %). Медиана возраста мужчин в исследуемой группе – 61 год (интерквартильный размах – 57–66). В группу сравнения были включены 620 условно здоровых мужчин из Кемеровского

центра крови, не болеющих РЛ и другими заболеваниями дыхательных путей. Среди них было 279 (45 %) курящих мужчин и 341 (55 %) некурящий. Медиана возраста мужчин в группе сравнения – 50 лет (интерквартильный размах – 45–55,5).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Иммуноанализ АТ к Bp, Es и Pg классов А и G (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg, IgG-Bp, IgG-Es, IgG-Pg) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, подробная методика была описана ранее [19]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Bp-BSA был синтезирован по методике, описанной в работе [20]. Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilизировали конъюгатами гаптен-BSA в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 для определения АТ класса А и 1:100 для определения АТ класса G вносили по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37 °С на шейкере. Связавшиеся АТ выявляли с помощью козых АТ против IgA (IgG) человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000, инкубировали 1 ч при 37 °С на шейкере. Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре Униплан (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле

$$\text{IgA(G)-X} = (\text{OD}_{\text{X-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}},$$

где X=Bp, Es, Pg; $\text{OD}_{\text{X-BSA}}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен-BSA; OD_{BSA} – фоновое связывание с BSA.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA). Ненормальный характер распределения количественных показателей определили с помощью критерия Шапиро – Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность

вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые показатели группировались в четырехпольную таблицу (d.f.=1). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Для выявления пороговых значений факторов возраста и уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [21]. Ассоциации факторов возраста, курения и исследуемых АТ с РЛ оценивали на основании величины отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Ассоциации возраста

и курения с раком лёгкого

Исследовали распределение здоровых мужчин и больных РЛ по возрасту и курению по отдельности и в возможных сочетаниях (табл. 1). Сначала с помощью ROC-анализа определили пограничное значение возраста (cut-off), по которому сравниваемые группы имели наибольшие различия. Таковым оказались 55 лет. Как и ожидалось, мужчин старше 55 лет среди больных РЛ оказалось значительно больше (79 %), чем среди здоровых (25 %, $p < 0,0001$). При этом показатель OR составил 11,3. Среди больных РЛ курящих мужчин (81,3 %) оказалось больше, чем среди здоровых (45 %, $p < 0,0001$) с OR=5,3.

При анализе четырёх возможных сочетаний факторов возраста и курения выяснили следующее: у мужчин моложе 55 лет значение OR не превышало 1 (OR=0,1 и OR=0,4 для некурящих и курящих соответственно, позиции 3.1 и 3.2). Однако при сравнении этих двух подгрупп обнаружили значительную разницу – курящих мужчин среди здоровых было в 2 раза больше, чем среди больных (34,8 % против 17,4 %), а некурящих – в 12 раз больше (40,2 % против 3,4 %, $p < 0,0001$). Это означает, что, несмотря на низкие значения OR, курение повышает риск РЛ у мужчин моложе 55 лет.

У некурящих мужчин старше 55 лет OR=1,0 (позиция 3.3) этот показатель оказался больше, чем у молодых курящих мужчин ($p < 0,0001$). Максимальное значение OR=15,4 было у курящих мужчин старше 55 лет (позиция 3.4). То есть совместное действие факторов курения и пожилого возраста превышает таковое каждого из них по отдельности ($p < 0,0001$).

Ассоциации антител к Bp, Es и Pg с раком лёгкого

В каждом образце сыворотки крови анализировали одновременно содержание АТ, специфичных к Bp, Es и Pg, и рассчитывали соотношения их уровней. С помощью ROC-анализа определяли пограничные значения уровней исследуемых АТ и их соотношений (cut-off), по которым сравниваемые группы имели наибольшие различия. Распределение мужчин в сравниваемых группах по низким ($\leq$) и высоким ($>$) уровням АТ и их соотношений представлено в табл. 2.

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска среди здоровых мужчин и больных раком легкого

Сочетания факторов		Больные РЛ (n=820)	Здоровые (n=620)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)
1.1	Возраст ≤ 55 лет	174 (21,0 %)	465 (75,0 %)	416,2	0,1 (0,07–0,1)
1.2	Возраст > 55 лет	653 (79,0 %)	155 (25,0 %)	(<0,0001)	11,3 (8,8–14,4)
2.1	Курение –	155 (18,7 %)	341 (55,0 %)	205,2	0,2 (0,1–0,2)
2.2	Курение +	672 (81,3 %)	279 (45,0 %)	(<0,0001)	5,3 (4,2–6,7)
3.1	Возраст ≤ 55 лет Курение –	28 (3,4 %)	249 (40,2 %)	307,2 (<0,0001)	0,1 (0,04–0,08)
3.2	Возраст ≤ 55 лет Курение +	146 (17,7 %)	216 (34,8 %)	54,9 (<0,0001)	0,4 (0,3–0,5)
3.3	Возраст > 55 лет Курение –	127 (15,4 %)	92 (14,8 %)	0,04 (0,844)	1,0 (0,8–1,4)
3.4	Возраст > 55 лет Курение +	526 (63,6 %)	63 (10,2 %)	417,1 (<0,0001)	15,4 (11,5–20,8)

Таблица 2

Частота встречаемости случаев с низким и высоким уровнями антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону и их соотношений в сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого

Соотношения антител		Больные РЛ (n=820)	Здоровые (n=620)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)
1.1	IgG-Bp ≤ 5	310 (37,5 %)	308 (49,7 %)	21,0	0,6 (0,5–0,8)
	IgG-Bp > 5	517 (62,5 %)	312 (50,3 %)	(<0,0001)	1,6 (1,3–2,0)
1.2	IgG-Es ≤ 6	395 (47,8 %)	356 (57,4 %)	12,9	0,7 (0,5–0,9)
	IgG-Es > 6	432 (52,2 %)	264 (42,6 %)	(0,0003)	1,5 (1,2–1,8)
1.3	IgG-Pg ≤ 5	467 (56,5 %)	367 (59,2 %)	0,9 (0,33)	0,9 (0,7–1,1)
	IgG-Pg > 5	360 (43,5 %)	253 (40,8 %)		1,1 (0,9–1,4)
2.1	IgG-Bp /IgG-Es ≤ 1	408 (49,3 %)	314 (50,6 %)	0,2 (0,66)	0,9 (0,8–1,2)
	IgG-Bp /IgG-Es > 1	419 (50,7 %)	306 (49,4 %)		1,1 (0,9–1,3)
2.2	IgG-Bp /IgG-Pg $\leq 1,5$	433 (52,4 %)	395 (63,7 %)	42,5	0,5 (0,4–0,6)
	IgG-Bp /IgG-Pg $> 1,5$	494 (47,6 %)	225 (36,3 %)	(<0,0001)	2,0 (1,6–2,5)
2.3	IgG-Es /IgG-Pg $\leq 1,5$	459 (55,5 %)	392 (63,2 %)	8,4	0,7 (0,6–0,9)
	IgG-Es /IgG-Pg $> 1,5$	368 (44,5 %)	228 (36,8 %)	(0,004)	1,4 (1,1–1,7)
3.1	IgA-Bp ≤ 3	382 (46,2 %)	372 (60,0 %)	26,5	0,6 (0,5–0,7)
	IgA-Bp > 3	445 (53,8 %)	248 (40,0 %)	(<0,0001)	1,7 (1,4–2,2)
3.2	IgA-Es ≤ 3	372 (45,0 %)	381 (61,5 %)	37,8	0,5 (0,4–0,6)
	IgA-Es > 3	455 (55,0 %)	239 (38,5 %)	(<0,0001)	1,9 (1,6–2,4)
3.3	IgA-Pg ≤ 2	332 (40,1 %)	301 (48,5 %)	9,8	0,7 (0,6–0,9)
	IgA-Pg > 2	495 (59,9 %)	319 (51,5 %)	(0,002)	1,4 (1,1–1,7)
4.1	IgA-Bp /IgA-Es ≤ 1	432 (52,2 %)	264 (42,6 %)	12,9	1,5 (1,2–1,8)
	IgA-Bp /IgA-Es > 1	395 (47,8 %)	356 (57,4 %)	(0,0003)	0,7 (0,5–0,8)
4.2	IgA-Bp /IgA-Pg ≤ 1	271 (32,8 %)	251 (40,5 %)	8,8	0,7 (0,6–0,9)
	IgA-Bp /IgA-Pg > 1	556 (67,2 %)	369 (59,5 %)	(0,003)	1,4 (1,1–1,7)
4.3	IgA-Es /IgA-Pg ≤ 1	217 (26,2 %)	283 (45,6 %)	58,2	0,4 (0,3–0,5)
	IgA-Es /IgA-Pg > 1	610 (73,8 %)	337 (54,4 %)	(<0,0001)	2,4 (1,9–2,9)

Высокие уровни IgG-Bp и IgG-Es, а также высокие значения соотношений IgG-Bp/IgG-Pg и IgG-Es/IgG-Pg у больных РЛ встречались значимо чаще, чем у здоровых мужчин. По уровням IgG-Pg и соотношению IgG-Bp/IgG-Es значимых различий не выявлено. Уровни IgA ко всем трём гаптенам оказались выше у больных РЛ, так же, как и соотношения IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg. Высокие значения соотношения IgA-Bp/IgA-Es у больных встречались реже, чем у здоровых мужчин. Наиболее значимые различия между сравниваемыми группами выявлены при высоких значениях соотношений

IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,5$ (OR=2,0) и IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$ (OR=2,4). Соответственно, низкие значения этих соотношений у больных РЛ встречались реже, чем у здоровых мужчин (OR=0,5 и OR=0,4).

Однако эти результаты оказались верными только при определённых сочетаниях указанных соотношений (табл. 3). Риск возникновения РЛ был низким (OR=0,4) только при сочетании низких значений IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,5$ и IgA-Es/IgA-Pg < 1 . Высокий риск РЛ (OR=2,1) выявлен только при сочетании высоких значений этих соотношений.

Таблица 3

Частота встречаемости случаев в четырех наиболее значимых сочетаниях соотношений исследуемых антител в сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого

	Сочетание соотношений антител	Больные РЛ (n=820)	Здоровые (n=620)	χ^2 , (p)	OR (95 % CI)
1	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0	148 (17,9 %)	205 (33,1 %)	43,4 ($<0,0001$)	0,4 (0,3–0,6)
2	IgG-Bp/IgG-Pg $>$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0	69 (8,3 %)	78 (12,6 %)	6,5 (0,01)	0,6 (0,4–0,9)
3	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	285 (34,5 %)	190 (30,6 %)	2,2 (0,14)	1,2 (0,9–1,5)
4	IgG-Bp/IgG-Pg $>$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	325 (39,3 %)	147 (23,7 %)	35,8 ($<0,0001$)	2,1 (1,7–2,6)

Таблица 4

Частота встречаемости низких и высоких значений соотношений исследуемых антител в указанных сочетаниях в зависимости от возраста и курения у здоровых мужчин и больных раком легкого

		Больные РЛ (n=827)				Здоровые мужчины (n=620)			
Сочетания соотношений антител	Возраст, лет	Возраст, лет		Курение		Возраст, лет		Курение	
		n=174	n=653	n=155	n=672	n=465	n=155	n=341	n=279
		≤ 55	> 55	–	+	≤ 55	> 55	–	+
1	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1,0	23 (13,2 %)	125 (19,1 %)	30 (19,4 %)	118 (17,6 %)	140 (30,1 %)	65 (41,9 %)	107 (31,4 %)	98 (35,1 %)
2	IgG-Bp/IgG-Pg $>$ 1,5 IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1,0	74 (42,5 %)	251 (38,4 %)	58 (37,4 %)	267 (39,7 %)	124 (26,7 %)	23 (14,8 %)	82 (24,0 %)	65 (23,3 %)
χ^2 , (p)		2,8 (0,093)		0,2 (0,617)		10,9 ($<0,001$)		0,3 (0,577)	

Если одно из них было высоким, а другое низким, разница между сравниваемыми группами либо отсутствовала ($p=0,14$, позиция 3), либо была значительно менее достоверной ($p<0,01$, позиция 2).

Это означает, что одновременное превышение уровней IgG-Bp и IgA-Es над уровнями АТ к Рg является эндогенным фактором риска РЛ. И наоборот, превышение уровней АТ к Рg над уровнями IgG-Bp, и IgA-Es является эндогенным протективным фактором по отношению к РЛ. Учитывая известные механизмы действия указанных соединений, можно утверждать, что IgG-Bp стимулируют инициацию канцерогенеза, IgA-Es стимулируют инициацию и промоцию, а IgG-Pg и IgA-Pg тормозят процессы промоции. Вероятно, описанные эффекты обусловлены способностью указанных АТ повышать содержание в сыворотке крови Bp, Es и Рg, как это было выявлено в экспериментах по иммунизации животных этими соединениями [22–25].

Превышение уровней АТ к Рg над уровнями АТ к Bp и к Es можно обозначить как протективный (антиканцерогенный) иммунологический фенотип. Превышение уровней АТ к Bp и к Es над уровнями АТ к Рg можно обозначить как проканцерогенный иммунологический фенотип.

Влияние возраста и курения на соотношение уровней антител к Bp и Es к уровням антител к Рg

Распределение мужчин в сравниваемых группах по сочетаниям соотношений IgG-Bp/IgG-Pg и IgA-Es/IgA-Pg в зависимости от возраста и курения представлено в табл. 4. У больных РЛ частота обнаружения указанных сочетаний не зависела ни от возраста, ни от курения ($p>0,05$). У здоровых мужчин не выявлено искомой зависимости от курения ($p>0,05$). В то же время у здоровых мужчин старше 55 лет сочетанное превышение уровней IgG-Bp и IgA-Es над уровнями АТ к Рg обнаруживали достоверно реже, чем у здоровых мужчин моложе 55 лет ($p<0,001$).

Однако превышение уровней АТ к Рg над уровнями АТ к Bp и Es (позиция 1) встречалось чаще у здоровых мужчин, чем у больных РЛ как в возрасте до 55 лет (30,1 % против 13,2 %), так и в возрасте старше 55 лет (41,9 % против 19,1 %), как у некурящих (31,4% против 19,4 %), так и у курящих (35,1 % против 17,6 %) с высокой степенью статистической значимости ($p<0,0001$). И наоборот, превышение уровней АТ к Bp и к Es над уровнями АТ к Рg (позиция 2) встречалось статистически значимо чаще у больных РЛ независимо от возраста и курения.

Таблица 5

Частота встречаемости случаев в 8 возможных комбинациях трех факторов риска возникновения рака легкого: возраст, курение, особенности образования исследуемых антител

Комбинации факторов риска РЛ		Больные РЛ (n=827)	Здоровые мужчины (n=620)	χ^2 (p)	OR (95 % CI)
1.1	Возраст ≤ 55				
1.2	Курение –	3	67		0,03
1.3	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	(0,4 %)	(10,8 %)	81,7 (<0,0001)	(0,01–0,1)
2.1	Возраст ≤ 55				
2.2	Курение –	11	69		0,1
2.3	IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	(1,3 %)	(11,1 %)	63,28 (<0,0001)	(0,06–0,2)
3.1	Возраст ≤ 55				
3.2	Курение +	20	73		0,2
3.3	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	(2,4 %)	(11,8 %)	50,03 (<0,0001)	(0,1–0,3)
4.1	Возраст ≤ 55				
4.2	Курение +	63	55		0,9
4.3	IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	(7,6 %)	(8,9 %)	0,58 (0,444)	(0,6–1,2)
5.1	Возраст > 55				
5.2	Курение –	27	40		0,5
5.3	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	(3,3 %)	(6,5 %)	7,44(0,0064)	(0,3–0,8)
6.1	Возраст > 55				
6.2	Курение –	47	13		2,8
6.3	IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	(5,7 %)	(2,1 %)	10,58 (0,001)	(1,5–5,2)
7.1	Возраст > 55				
7.2	Курение +	98	25		3,2
7.3	IgG-Bp/IgG-Pg $\leq 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $\leq 1,0$	(11,9 %)	(4,0 %)	26,85 (<0,0001)	(2,0–5,0)
8.1	Возраст > 55				
8.2	Курение +	204	10		20,0
8.3	IgG-Bp/IgG-Pg $> 1,5$ IgA-Es/IgA-Pg $> 1,0$	(24,7 %)	(1,6 %)	147,63 (<0,0001)	(10,5–38,1)

Иными словами, иммунологический фенотип, протективный (антиканцерогенный) или проканцерогенный, является конституциональной характеристикой индивидуума, не зависящей (или слабо зависящей) от внешней канцерогенной нагрузки (курения) и, вероятно, способной изменяться с возрастом.

Комбинированный анализ факторов возраста, курения и особенностей образования антител к Bp, Es и Pg у здоровых мужчин и больных РЛ

В табл. 5 представлено распределение мужчин в сравниваемых группах по восьми возможным комбинациям факторов возраста, курения и сочетаний соотношений исследуемых АТ IgG-Bp/IgG-Pg и IgA-Es/IgA-Pg, наиболее ассоциированных с РЛ. У некурящих мужчин моложе 55 лет (позиция 1 и 2) риски возникновения РЛ были минимальными (OR=0,03 и OR=0,1) независимо от величины указанных соотношений (разница между этими подгруппами по критерию Пирсона χ^2 статистически не значима).

Среди курящих мужчин моложе 55 лет с протективным иммунофенотипом (позиция 3) здоровых оказалось достоверно больше, чем больных РЛ (11,8 % против 2,4 %, $p<0,0001$). При этом значение OR составило всего 0,2 (0,1–0,3), что значительно меньше, чем при комбинации только факторов возраста и курения без учёта иммунофенотипа, OR=0,4 (0,3–0,5) – позиция 3.2 в табл. 1. В этой же возрастной подгруппе курящих мужчин с проканцерогенным иммунофенотипом OR составил 0,9 (0,6–1,2), что значительно больше в аналогичном сравнении.

Такие же закономерности прослеживались и у мужчин старше 55 лет, некурящих (позиции 5 и 6) и курящих (позиции 7 и 8). При наличии протективного иммунофенотипа OR снижен, а при наличии проканцерогенного иммунофенотипа OR повышен по сравнению с значениями, представленными в табл. 1. В частности, у курящих мужчин старше 55 лет без учёта иммунофенотипа OR=15,4 (11,5–20,8), а у носителей протективного

фенотипа $OR=3,2$ ($2,0-5,0$). Максимальное значение риска РЛ оказалось у курящих мужчин старше 55 лет при наличии проканцерогенного фенотипа, $OR=20,0$ ($10,8-38,1$). Различия между сравниваемыми группами по позициям 7 и 8 в табл. 5 высоко значимы ($p<0,0001$).

Иммуноанализ АТ к Вр одновременно с анализом АТ к Ес и Рг более информативен по сравнению с известными методами анализа аддуктов химических канцерогенов с ДНК и АТ к этим аддуктам. При анализе аддуктов в лейкоцитах крови или бронхиальных клетках значения OR для РЛ составляли от 1,86 до 4,16 в зависимости от возраста и курения [3, 5]. В большинстве известных исследований АТ к аддуктам ПР-ДНК указаны только различия по их содержанию у людей с разной канцерогенной нагрузкой или с РЛ и хронической деструктивной болезнью лёгких [6, 8, 9]. Взаимосвязь с канцерогенной нагрузкой, выраженная в OR , приведена только в работе S. Petruzzelli et al. [7], которые рассчитывали ассоциации указанных АТ с проживанием в урбанизированном регионе ($OR=1,49$), с курением ($OR=1,25$), с семейной историей РЛ ($OR=1,3$).

Заключение

В настоящем исследовании показано значительное повышение риска возникновения РЛ при сочетанном воздействии факторов возраста и ку-

рения у курящих мужчин старше 55 лет $OR=15,4$ ($11,5-20,8$). Вместе с тем риски РЛ зависят от индивидуальных особенностей специфических иммунных реакций на канцерогены окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны. В частности, превышение уровней IgG-Вр и IgA-Ес над уровнями IgG-Рг и IgA-Рг сопровождалось повышением OR до 20,0 ($10,5-38,1$). Однако превышение уровней АТ к Рг над уровнями АТВр и Ес сопровождалось снижением OR до 3,2 ($2,0-5,0$). Подобное влияние индивидуальных иммунологических реакций наблюдалось и у мужчин моложе 55 лет независимо от курения. Таким образом, предлагаемый метод иммуноанализа можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия в определении индивидуальных рисков возникновения РЛ.

Учитывая всё большее применение молекулярно-генетических методов определения индивидуальных рисков РЛ, авторы считают целесообразным исследовать АТ к Вр, Ес и Рг в комплексе с анализом полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации и репарации ДНК. Принимая во внимание экспериментально доказанную способность АТ к Вр, Ес и Рг модулировать содержание этих соединений в сыворотке крови, представляется перспективным исследовать гормональные механизмы участия указанных АТ в канцерогенезе человека.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 (Morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250. (in Russian)].
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan; 67 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
3. Peluso M., Munnia A., Hoek G., Krzyzanowski M., Veglia F., Airoldi L., Autrup H., Dunning A., Garte S., Hainaut P., Malaveille C., Gormally E., Matullo G., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Clavel-Chapelon F., Linseisen J., Boeing H., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Kalladidi A., Palli D., Krogh V., Tumino R., Panico S., Bueno-De-Mesquita H.B., Peeters P.H., Kumle M., Gonzalez C.A., Martinez C., Dorronsoro M., Baricarte A., Navarro C., Quiros J.R., Berglund G., Janzon L., Jarvholm B., Day N.E., Key T.J., Saracci R., Kaaks R., Riboli E., Vineis P. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. Cancer Res. 2005 Sep 1; 65 (17): 8042–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3488.
4. Grigoryeva E.S., Kokova D.A., Gratchev A.N., Cherdintsev E.S., Buldakov M.A., Kzhyshkowska J.G., Cherdintseva N.V. Smoking-related DNA adducts as potential diagnostic markers of lung cancer: new perspectives. Exp Oncol. 2015 Mar; 37 (1): 5–12.
5. Ceppi M., Munnia A., Cellai F., Bruzzone M., Peluso M.E.M. Linking the generation of DNA adducts to lung cancer. Toxicology. 2017 Sep 1; 390: 160–166. doi: 10.1016/j.tox.2017.09.011.
6. Pulerà N., Retruzzelli S., Celi A., Puntoni R., Fornai E., Säwe U., Paoletti P., Giuntini C. Presence and persistence of serum anti-benzo[a]pyrenediol epoxide-DNA adduct antibodies in smokers: effects of smoking reduction and cessation. Int J Cancer. 1997; 70 (2): 145–149.
7. Petruzzelli S., Celi A., Pulerà N., Baliva F., Viegi G., Carrozzi L., Ciacchini G., Bottai M., Di Pede F., Paoletti P., Giuntini C. Serum antibodies to benzo[a]pyrenediol epoxide-DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking, and family history of lung diseases. Cancer Res. 1998; 58(18): 4122–4126.
8. Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F., Carta P., Verdina A. Defection of antibodies to benzo[a]pyrenediol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. J Exp Clin Cancer Res. 2001; 20 (3): 359–364.
9. Pauk N., Klimesova S., Kara J., Topinka J., Labaj J. The relevance of monitoring of antibodies against polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) and PAH-DNA adducts in serum in relation to lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Neoplasma. 2013; 60 (2): 182–187. doi: 10.4149/neo_2013_024.
10. Silbart L.K., Rasmussen H.V., Oliver A.R. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. Vet Hum Toxicol. 1997; 39 (1): 37–43.
11. De Buck S.S., Muller C.P. Immunoprophylactic approaches against chemical carcinogenesis. Vaccine. 2005; 23 (17–18): 2403–2406. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.020.
12. Schellenberger M.T., Farinelle S., Williè S., Muller C.P. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. Hum Vaccin. 2011; 7 (1): 166–173. doi: 10.4161/hv.7.0.14579.
13. Fucic A., Gamulin M., Ferencic Z., Rokotov D.S., Katic J., Bartonova A., Lovasic I.B., Merlo D.F. Lung cancer and environmental chemical exposure: a review of our current state of knowledge with reference to the role of hormones and hormone receptors as an increased risk factor for developing lung cancer in man. Toxicol Pathol. 2010 Oct; 38 (6): 849–855. doi: 10.1177/0192623310378136.
14. Chen Z., Zhang Y., Yang J., Jin M., Wang X.W., Shen Z.Q., Qiu Z., Zhao G., Wang J., Li J.W. Estrogen promotes benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis through oxidative stress damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway in female mice. Cancer Lett. 2011 Sep 1; 308 (1): 14–22. doi: 10.1016/j.canlet.2011.04.007.
15. Lin S., Lin C.J., Hsieh D.P., Li L.A. ERα phenotype, estrogen level, and benzo[a]pyrene exposure modulate tumor growth and metabolism of lung adenocarcinoma cells. Lung Cancer. 2012 Mar; 75 (3): 285–292. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.08.010.
16. Давыдов М.И., Бозуш Т.А., Полоцкий Б.Е., Тюляндин С.А. Эстрогеновые рецепторы β – новая мишень в терапии немелкоклеточного рака легкого. Вестник Российской Академии наук. 2012; 67 (2): 16–22. [Davidov M.I., Bogush T.A., Polotskiy B.E., Tyulyandin S.A. Estrogen receptors β – new target in cellular lung cancer treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 67 (2): 16–22. (in Russian)].
17. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Вержбицкая Н.Е., Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого. Российский

иммунологический журнал. 2014; 8 (2): 219–227. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Verzhbitskaja N.E., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Antibodies to chemical carcinogens and steroid hormones in lung cancer patients. Russian Journal of Immunology. 2014; 8 (2): 219–227. (in Russian)].

18. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Взаимное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на риски возникновения рака легкого. Российский иммунологический журнал. 2015; 9 (3): 343–349. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Mutual effects of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone on the lung cancer risks. Russian Journal of Immunology. 2015; 9 (3): 343–349. (in Russian)].

19. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянко М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. Российский иммунологический журнал. 2011; 5 (1): 39–44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kost'anko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. Russian Journal of Immunology. 2011; 5 (1): 39–44. (in Russian)].

20. Glushkov A.N., Kostyanko M.V., Chernov S.V., Vasilchenko I.L. Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-protein conjugates for preparation and immunoassay of antibodies. Russ J Immunol. 2002; 7 (1): 42–46.

21. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013; 4 (2): 627–635.

22. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. Vaccine. 2009; 27 (31): 4142–4151. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.052.

23. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. Theriogenology. 1979; 12 (3): 139–151. doi: 10.1016/0093-691X(79)90080-3.

24. Hillier S.G., Groom G.V., Boyns A.R., Cameron E.H. Effects of active immunisation against steroids upon circulating hormone concentrations. J Steroid Biochem. 1975; 6 (3–4): 529–35. doi: 10.1016/0022-4731(75)90183-1.

25. Schwartz U., Dyrenfurth I., Khalaf S., Vande Wiele R.L., Ferin M. A comparison of the effects of active immunization of female rhesus monkeys to estradiol-17 or progesterone-20-protein conjugates. J Steroid Biochem. 1975; 6 (3–4): 541–545.

Поступила/Received 22.09.18
Принята в печать/Accepted 21.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 9536-853. Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3925-0185. Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016.

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово, Россия). E-mail: stellamun@yandex.ru. SPIN-код: 5579-8939. Author ID (Scopus): 7101645456. ORCID: 0000-0002-5530-3469. Researcher ID (WOS): J-6484-2018.

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (г. Кемерово, Россия). E-mail: gorsib@rambler.ru. SPIN-код: 6662-4616. Author ID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584. Researcher ID (WOS): R-2781-2016.

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук, Кемеровский государственный университет (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5953-6554. Author ID (Scopus): 6507008191.

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, заведующий общим курсом онкологии, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава РФ (г. Кемерово, Россия). AuthorID (РИНЦ): 522768.

Титов Виктор Александрович, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Россия).

Вержицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая патолого-анатомическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Россия).

Вафин Илгиз Ахматович, главный врач, Кемеровский областной центр крови (г. Кемерово, Россия).

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1. Программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Glushkov, MD, Professor, Director of Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Immunochemistry Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016.

Stella A. Mun, PhD, Senior Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 7101645456. ORCID: 0000-0002-5530-3469. Researcher ID (WOS): J-6484-2018.

Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Immunogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus) 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584. Researcher ID (WOS): R-2781-2016.

Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Organic Chemistry Department, Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University (Kemerovo, Russia). Author ID (Scopus): 6507008191.

Yuri A. Magarill, MD, PhD, Head of Oncology Department, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia).

Viktor A. Titov, MD, Head of Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Head of Pathologic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Ilgiz A. Vafin, MD, Chief Physician of Regional Center of Blood (Kemerovo, Russia).

Funding

The work was carried out under project VI.59.1.1. Programs of basic scientific research of SB RAS.

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Великая В.В., Старцева Ж.А. Методические основы предупреждения лучевых реакций у пациентов при нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.
For citation: Choynzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Startseva Zh.A. Methodological approaches to prevention of radiation-induced skin reactions in neutron-photon therapy for malignant neoplasms. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 44–51. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-44-51.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Е.Л. Чойнзонов, В.А. Лисин, О.В. Грибова, В.В. Великая, Ж.А. Старцева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5. E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Все методы лучевой терапии направлены на разработку режимов облучения, при которых высокая эффективность поражения злокачественных опухолей сочетается с допустимой частотой лучевых реакций нормальной ткани. В нейтронной терапии к настоящему времени не выработаны режимы облучения, которые бы отвечали этому требованию. **Цель исследования** – разработать комплекс методических подходов, обеспечивающих допустимую частоту и выраженность лучевых реакций у пациентов при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ) злокачественных новообразований на циклотроне У-120. **Материал и методы.** Для решения задач, соответствующих заявленной цели, применена зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы и модель время – доза – фракционирование (ВДФ). Проанализированы особенности взаимодействия нейтронов с различными типами тканей, и разработан алгоритм суммирования нейтронных и фотонных доз при нейтронно-фотонной терапии. **Результаты.** Проведенные клинические исследования НФТ показали, что разработанные подходы позволяют с удовлетворительной точностью прогнозировать и предупреждать серьезные поражения нормальной ткани. Роль всех факторов, влияющих на характер лучевых реакций, учтена в компьютерной программе, позволяющей получить основные характеристики планируемых курсов НФТ.

Ключевые слова: нейтронная терапия, ОБЭ нейтронов, модель ВДФ, лучевые реакции, циклотрон У-120, режим облучения, радиостойчивость опухолей, прогнозирование, радиорезистентность.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO PREVENTION OF RADIATION-INDUCED SKIN REACTIONS IN NEUTRON-PHOTON THERAPY FOR MALIGNANT NEOPLASMS

E.L. Choynzonov, V.A. Lisin, O.V. Gribova, V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva

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

Abstract

The goal of radiotherapy is to maximize the radiation dose to abnormal cancer cells while preventing damage to healthy tissue. In neutron therapy, the optimum regime of treatment is uncertain to date. **The purpose of the study** to develop a set of methodological approaches that ensure the permissible frequency and severity of radiation-induced reactions in cancer patients subjected to neutron and neutron-photon therapy (NFT) using U-120 cyclotron. **Material and Methods.** We used the dependence of the relative biological effectiveness (RBE) of neutrons on the dose and time-dose-fractionation model (TDF). The interaction of neutrons with

various types of tissues was analyzed, and the algorithm for summing neutron and photon doses in neutron-photon therapy was developed. **Results.** Clinical studies of neutron-photon therapy showed that the developed approaches can predict and prevent serious damage to normal tissue with a satisfactory accuracy. The role of all factors influencing the nature of radiation reactions was taken into account in the computer program, which allowed the main characteristics of the planned courses of neutron-photon therapy to be obtained.

Key words: neutron therapy, RBE of neutrons, time-dose-fractionation model, radiation-induced reactions, U-120 cyclotron, irradiation mode, radio resistance of tumors, prediction, radioresistance.

Введение

Нейтронная терапия (НТ) является эффективным методом лечения пациентов с опухолями, резистентными к редкоионизирующему излучению [1–4]. Все методы лучевой терапии, в том числе и нейтронной, направлены на разработку таких режимов облучения, при которых высокая эффективность поражения злокачественных опухолей сочетается с допустимой частотой и выраженностью лучевых реакций нормальной ткани. Для решения первой части задачи необходимо знать основные характеристики облучаемой опухоли: ее радиочувствительность, скорость роста и закономерности восстановления опухолевых клеток в интервалах между сеансами терапии. Невозможно прогнозировать результат воздействия излучения на объект, не зная с высокой точностью его характеристик. Задача усложняется тем, что под воздействием излучения в опухоли происходит процесс реоксигенации, который изменяет ее радиобиологические свойства. На современном этапе развития лучевой терапии на практике не удается получить информацию, необходимую для определения оптимального режима фракционирования дозы по критерию уничтожения максимального числа опухолевых клеток. Поэтому тактика лучевой терапии выражается, как правило, в стремлении дать максимально возможную дозу на опухолевый очаг. Ограничением в подобном подходе к достижению высокой эффективности лучевой терапии является степень толерантности нормальных тканей, попадающих в зону облучения. Максимально возможной суммарной очаговой дозе (СОД) должны соответствовать такие дозы в подвергаемой облучению области тела пациента, которые приводили бы к приемлемым лучевым реакциям нормальных тканей. В терапии редкоионизирующим излучением (ТРИ) режим фракционирования дозы, удовлетворяющий сформулированному условию, выверялся в течение нескольких десятилетий. В результате исследований за стандартный, приводящий к допустимой степени поражения нормальной ткани, принят режим, при котором облучение проводится в однократной дозе 2 Гр 5 раз в нед, СОД 60 Гр. При полях облучения площадью $S \leq 100 \text{ см}^2$ такой способ терапии обеспечивает частоту лучевых осложнений на уровне $\sim 5\%$ [5]. Существенно меньший исторический опыт применения НТ, ее ограниченное распространение в мире, а также более сложные механизмы взаимодействия ней-

тронов с облучаемыми тканями не позволили к настоящему времени выработать режимы облучения, соответствующие критериям стандартного режима в ТРИ. Кроме того, зачастую НТ сочетают с фотонной терапией (ФТ). Следовательно, поиск мер и критериев, обеспечивающих допустимую степень поражения нормальной ткани при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии (НФТ), является актуальной проблемой. Нейтронная терапия может быть проведена на реакторе [6], нейтронном генераторе [7] и ускорителях заряженных частиц. Терапевтические нейтронные пучки, полученные на перечисленных источниках, существенно отличаются по своему биологическому действию и энергии [8]. Поэтому к проведению НТ на каждом из перечисленных источников необходим специфический подход. В данной работе рассмотрен вариант, когда в качестве источника нейтронов применен циклотрон У-120.

Цель исследования – разработать комплекс методических подходов, обеспечивающих допустимую частоту и выраженность лучевых реакций у пациентов при нейтронной и нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований на циклотроне У-120.

Материал и методы

При использовании в качестве источника нейтронов циклотрона У-120 распределение дозы в облучаемых тканях таково, что с наибольшей вероятностью ранние лучевые реакции (РЛР) проявляются на коже в области облучаемых полей [9]. В НИИ онкологии разработаны способы лечения лучевых повреждений с применением озоновых технологий [10] и магнитолазерной терапии [11]. Разработанные методы позволяют уменьшить выраженность лучевых реакций и осложнений, однако их предупреждение остается первостепенной задачей. Характер поражения кожи в основном определяется значением поглощенной дозы и в то же время зависит от ряда факторов, которые и рассмотрены в данной работе.

Известно, что нейтроны при равных поглощенных дозах в большей степени поражают биологические объекты по сравнению с редкоионизирующим излучением. В первых работах по исследованию НТ были применены способы облучения, разработанные ранее для гамма-терапии. В результате пациенты получили серьезные лучевые осложнения, что поставило исследователей перед

необходимостью изучить особенности реакций биологических объектов на облучение нейтронами. В связи с этим в данных исследованиях проанализирована зависимость относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронов от дозы для терапевтического пучка циклотрона У-120, полученная на основе многомишенной модели (ММ) клеточной выживаемости, и определена ее роль в предупреждении лучевых реакций кожи.

К началу исследований НТ на циклотроне У-120 радиобиологическое планирование ФТ осуществлялось на основе концепции Эллиса, которая получила наибольшее распространение в виде модификации, называемой моделью время – доза – фракционирование (ВДФ). Представляет интерес создание аналогичного подхода и в НТ. При разработке модели ВДФ для НТ в качестве базового курса, полностью исчерпывающего толерантность нормальной ткани, взят курс длительностью $T_n = 28$ сут с числом сеансов $N_n = 12$ и разовой очаговой дозой (РОД) $= 1,3$ Гр [12]. Дополнительно рассмотрена роль корректирующих факторов, связанных с укрупнением РОД и с учетом типа ткани в зоне облучения. При построении зависимостей частоты лучевых реакций от значений фактора ВДФ использованы результаты НТ опухолей головы и шеи. Следует отметить, что в последние годы для планирования режимов облучения в ТРИ все чаще применяют линейно-квадратичную модель (ЛКМ) [13]. Однако применение ЛКМ для планирования НТ встречает существенные трудности из-за отсутствия необходимой информации о параметрах этой модели для нейтронов.

Нейтронную терапию применяют как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с ФТ. Во втором случае необходим алгоритм суммирования поглощенных доз нейтронов и фотонов, не приводящий к превышению допустимых суммарных доз для облучаемых тканей. При решении этой задачи использовано универсальное свойство фактора ВДФ, заключающееся в том, что при равных значениях факторов ВДФ для обоих видов излучений достигается одинаковая степень поражения нормальной ткани.

Результаты и обсуждение

Учет относительной биологической эффективности нейтронов. В нейтронной терапии информация о значениях ОБЭ нейтронов является важной составляющей для формирования режимов облучения, обеспечивающих допустимый уровень лучевых реакций кожи. Поскольку в НТ могут применяться разнообразные дозовые режимы, создаваемые методы дозиметрического планирования должны учитывать зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, поэтому необходимо математическое описание такой зависимости. Нами на основе ММ клеточной выживаемости для терапевтического пучка нейтронов со средней энергией 6,3 МэВ по-

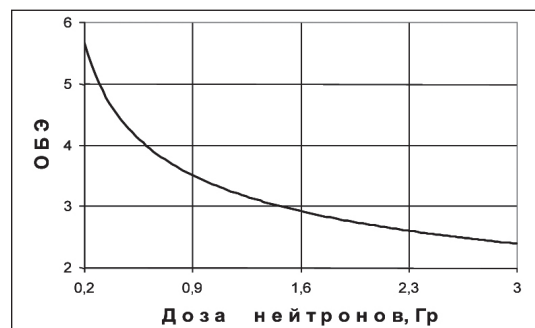


Рис. 1. Зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, рассчитанная по (1)

лучена зависимость ОБЭ от дозы для кожи, которая выражена уравнением

$$ОБЭ(d_n) = -\frac{1,66}{d_n} \ln[1 - (1 - \exp(-1,22d_n))^{0,43}], \quad (1)$$

где d_n – однократная поглощенная доза нейтронов.

Функция (1) отражена в графике рис. 1. Видно, что с уменьшением дозы значения ОБЭ возрастают.

Знание зависимости $ОБЭ_n = f(d_n)$ позволяет перевести любое значение разовой дозы нейтронов в дозу фотонов и по апробированной модели ВДФ для фотонов [13] оценить степень опасности применяемого режима фракционирования нейтронной терапии. Рассмотрим конкретный пример. Формула для ВДФ в терапии редкоионизирующим излучением имеет вид:

$$ВДФ_\phi = 1,2 \times N_\phi \times d_\phi^{1,538} \times H_\phi^{-0,17}, \quad (2)$$

где N_ϕ – число сеансов ФТ; d_ϕ – разовая доза фотонов, Гр; H_ϕ – временной интервал между сеансами, сут.

Оценим для данного режима нейтронной терапии фактор ВДФ по (2) путем перевода разовой дозы нейтронов 1,3 Гр в разовую дозу фотонов. Согласно формуле (1) и графику, представленному на рис. 1, $ОБЭ_n(d=1,3 \text{ Гр}) \approx 3$, поэтому доза фотонов, эквивалентная нейтронной дозе в 1,3 Гр, равна $\sim 3,9$ Гр. При указанных характеристиках курса НТ фактор ВДФ, рассчитанный по (2), оказывается равным ~ 100 ед., что свидетельствует о полном исчерпании толерантности облучаемой ткани и согласуется с данными [12].

Найденная зависимость ОБЭ нейтронов от дозы позволяет с привлечением уже известного в фотонной терапии метода планирования на основе фактора ВДФ в первом приближении контролировать степень поражения нормальной ткани, облучаемой нейтронами.

Фактор ВДФ как инструмент для прогнозирования РЛР нормальной ткани. В основу разработки модели ВДФ для НТ положена концепция Эллиса – Фильда, выражаемая формулой:

$$D_{c,n} = 10^{-2} \times NSD_n \times T_n^{0,11} \times N_n^{0,04}, \quad (3)$$

где $D_{c,n}$ – суммарная доза нейтронов за проводимый курс терапии, Гр; NSD_n – номинальная стандартная доза для нейтронов; T_n и N_n – длительность курса и число сеансов НТ соответственно.

При любых значениях параметров $D_{c,n}$, T_n и N_n , удовлетворяющих выражению (3), курс НТ приводит к предельно допустимой степени поражения нормальной ткани. Значение номинальной стандартной дозы NSD_n определено из (3) с использованием параметров указанного выше базового курса НТ и равно ~980 ед.

При однократной дозе облучения d_n суммарная доза нейтронов за весь курс терапии равна: $D_{c,n} = d_n \times N_n$, а связь между длительностью курса и числом сеансов терапии приближенно можно выразить соотношением $T_n \approx H_n \times N_n$, где H_n – временной интервал между сеансами НТ. Если определенные приведенными соотношениями величины T_n и $D_{c,n}$ подставить в (3) и выразить из него N_n в явном виде, то можно получить

$$N_n = \left[\frac{NSD_n H_n^{0,11}}{100 d_n} \right]^{1,18}. \quad (4)$$

Степень использования полной толерантности нормальной ткани на различных этапах курса нейтронной терапии может быть охарактеризована так называемой частичной толерантностью ($ЧТ$), которую при равномерном фракционировании определяют формулой

$$ЧТ = NSD_n \frac{m}{N_n}, \quad (5)$$

где N_n – число фракций, при котором полностью используется толерантность нормальной ткани, а m – число реализованных фракций.

Если выражение (4) подставим в формулу (5), то для $ЧТ$ получим соотношение

$$ЧТ = 229 \times NSD_n^{-0,18} \times m \times d_n^{1,18} \times H_n^{-0,13}. \quad (6)$$

По аналогии с гамма-терапией величину

$$ВДФ_n = g m d_n^{1,18} H_n^{-0,13} \quad (7)$$

называют фактором ВДФ для НТ опухолей. В выражении (7) коэффициент g – это нормировочный множитель. Если параметры указанного выше базового курса НТ подставить в выражение (7) при условии $ВДФ=100$, то можно определить, что $g=6,9$. Следовательно, выражение для фактора ВДФ в терапии пучком быстрых нейтронов циклотрона У-120 со средней энергией 6,3 МэВ в случае равномерного режима фракционирования дозы можно записать следующим образом:

$$ВДФ_n = 6,9 m d_n^{1,18} H_n^{-0,13}. \quad (8)$$

В формулу (8) дозу d_n следует подставлять в гряхх, а H_n – в сутках.

Из клинической практики известно, что при равных поглощенных дозах степень лучевой реакции зависит от площади облучаемого поля. Поэтому для предельно допустимого значения фактора ВДФ в нейтронной терапии нами получена следующая эмпирическая формула:

$$ВДФ_{пред} = 400 \times S^{-0,3}, \quad (9)$$

где S – площадь поля облучения, см².

Планирование лучевой терапии на основе радиобиологических моделей является важной составляющей в обеспечении допустимых уровней и частоты лучевых реакций. Оно позволяет избежать произвола при выборе однократных и суммарных доз, выявить закономерности фракционирования дозы для радиочувствительных и радиоустойчивых опухолей, однако дает все-таки лишь приближительный прогноз развития тех или иных лучевых повреждений. В методическом руководстве [14] справедливо заключают, что при выборе тактики лечения всегда следует ориентироваться на клинический опыт, накопленный в данном лечебном учреждении. Поэтому апробация разработанной модели ВДФ для планирования нейтронной терапии проводили методом последовательного приближения: при постепенном наращивании суммарной дозы постоянно оценивали фактор ВДФ и контролировали соответствующие ему лучевые реакции.

Особенности эксплуатации циклотрона позволяют проводить НТ два раза в неделю, то есть средний временной интервал между сеансами составляет $X \approx 3,5$ сут, в то время как для базового режима фракционирования [12] эта величина равна ~2,5 сут. Данное обстоятельство учтено при расчете фактора ВДФ. На рис. 2 показана зависимость частоты острых лучевых реакций от фактора ВДФ, найденного по формуле (8), у больных опухолями головы и шеи. Нейтронная терапия проведена при РОД=1,3 Гр и площади поля облучения 48 см². При заданной РОД доза на коже при расчете фактора ВДФ определена с учетом ослабления нейтронного пучка в облучаемой ткани. Предельно допустимое

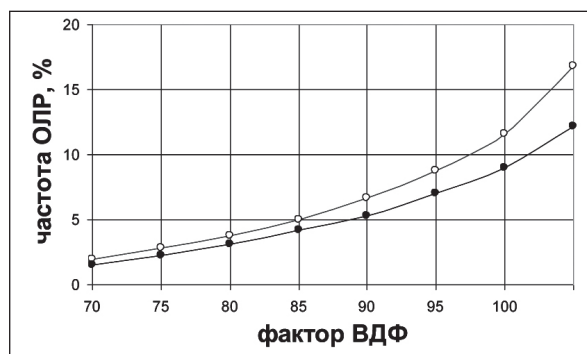


Рис. 2. Зависимость частоты ЛР от фактора ВДФ без учета (°) и с учетом (•) поправки на укрупнение дозы

значение фактора ВДФ для поля $S=48 \text{ см}^2$, согласно формуле (9), равно 125 ед. По графику видно, что с ростом фактора ВДФ частота лучевых реакций быстро нарастает, и уже при ВДФ=100 доля лучевых реакций достигает ~12 %. Следовательно, стремление обеспечить предельное значение ВДФ=125 привело бы к очень высокой частоте острых лучевых реакций или даже к серьезным лучевым осложнениям. Полученный результат был ожидаем, поскольку классическая концепция Эллис, на основе которой получена широко применяемая формула (2), для фактора ВДФ в ТРИ хорошо работает при однократных дозах, близких к дозе стандартного курса. При переходе к крупному фракционированию дозы, то есть при увеличении однократной дозы, в ТРИ рекомендовано вводить поправку на укрупнение разовой дозы [15]. Однократные дозы в приведенном выше режиме фракционирования в НТ также относятся к режиму крупного фракционирования и требуют введения соответствующих поправок. Введение такой поправки при равномерном фракционировании дозы позволило получить следующее выражение для фактора ВДФ_н:

$$\text{ВДФ}_n = 6,9m[(7,8 \times 10^{-2} \times d_n + 0,96)d_n]^{1,18} \times H_n^{-0,13}. \quad (10)$$

Зависимость частоты РЛР от фактора ВДФ, найденного по выражению (10), отражена в нижнем графике рис. 2. Из сравнения графиков следует, что учет укрупнения РОД дозы приводит к уменьшению частоты РЛР.

Учет неоднородности ткани в зоне облучения. В ТРИ учет гетерогенности тканей служит важным обстоятельством, влияющим на распределение поглощенной дозы [16]. В НТ ситуация является еще более сложной, поскольку, в отличие от редкоионизирующего излучения, поглощенная доза нейтронов в существенно большей степени зависит от атомного состава облучаемой ткани. В качестве характеристики взаимодействия нейтронов с материалами и тканями различного атомного состава применяют удельную керму, которая равна энергии, переданной единице массы облучаемого вещества и отнесенной к потоку нейтронов, падающему на элементарный объем единичной массы. Нами рассчитаны значения удельной кермы для ряда тканей и материалов, применяемых в качестве фантомных при НТ. Расчет выполнен с учетом энергетического спектра нейтронов циклотрона У-120, атомного состава исследуемых тканей и материалов с использованием данных об удельной керме для единичного флюенса нейтронов, которая табулирована [17].

На рис. 3 приведены данные об удельной керме нейтронов для некоторых тканей и материалов. Поскольку в данном случае рассматривается методика предупреждения РЛР кожи, то наибольший интерес представляет соотношение данных об удельной

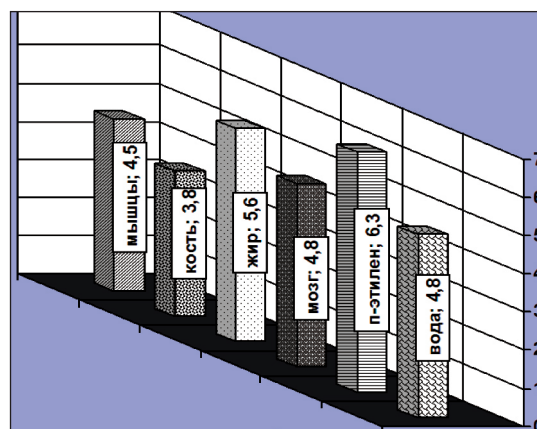


Рис. 3. Значения удельной кермы нейтронов в фГр·см² для различных тканей и материалов

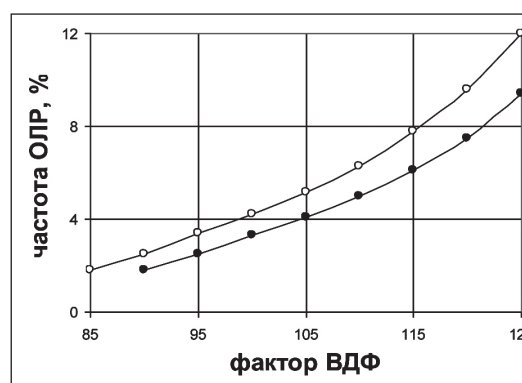


Рис. 4. Зависимость частоты ОЛР от фактора ВДФ с учетом гетерогенности (°) и с одновременным учетом укрупнения дозы и гетерогенности (•)

керме для жировой ткани и мышц. По рис. 3 видно, что удельная керма нейтронов для жировой ткани может в ~1,2 раза превосходить аналогичное значение для мышечной ткани. Известно, что в таких анатомических зонах, как подчелюстная область, молочная железа, кожный слой содержит большое количество жира. Именно в этих областях наиболее часто наблюдали развитие фиброза кожи и подкожной клетчатки в отдаленном периоде. При калибровке нейтронного пучка циклотрона изначально определяют мощность поглощенной дозы, создаваемой в мышечной ткани. В условиях равновесия вторичных заряженных частиц (ВЗЧ) поглощенная доза равна керме. Следовательно, при расчете фактора ВДФ в условиях, когда кожный слой содержит большое количество жира, необходимо вводить поправку, учитывающую различие в значениях кермы, значит, и поглощенной дозы, для мышечной и жировой ткани. На рис. 4 (верхний график) показана зависимость частоты ЛР от фактора ВДФ, полученная с учетом поправки на высокую концентрацию жировой ткани в кожном слое, находящемся в поле облучения нейтронами. Нижний график на рис. 4 получен при одновременном учете укрупнения разовой дозы и высокой

концентрации жира в облучаемом кожном слое. Сравнение графиков рис. 2 и рис. 4 позволяет заключить, что введение поправки на укрупнение разовой дозы и учет высокой концентрации жира в кожном слое ведут к существенному снижению частоты ЛР.

Алгоритм суммирования доз нейтронов и фотонов при нейтронно-фотонной терапии.

Один из факторов, обеспечивающих преимущество НТ по сравнению с ТРИ, – низкое значение коэффициента кислородного усиления (ККУ) для нейтронов. Следствием этой известной закономерности является практически одинаковая эффективность воздействия нейтронов на оксигенированные и гипоксические клетки. Поэтому НТ применяют для лечения пациентов с опухолями, содержащими значительное количество гипоксических клеток, которые радиорезистентны к фотонному излучению. При определении последовательности применения нейтронной и фотонной терапии учитывают, что изначально в опухоли содержится значительное количество гипоксических клеток, число которых при проведении нейтронной терапии уменьшается за счет процесса реоксигенации. В работе [18] при непосредственном измерении напряжения кислорода в опухоли показано, что наивысшая концентрация кислорода в опухоли достигается после 3–5 сеансов НТ, поэтому на первом этапе проводят нейтронную терапию, а на втором – фотонную. При проведении нейтронно-фотонной терапии возникает проблема определения допустимых суммарных доз нейтронного и фотонного излучений, соответствующих толерантности облучаемых тканей. В основу решения этой задачи нами положено универсальное свойство фактора ВДФ, заключающееся в том, что при одинаковых его значениях достигается одинаковая степень поражения облучаемой ткани независимо от того, какой вид излучения применяется. На основании этой закономерности можно записать равенство

$$6,9[(N_n - 1)d_n^{1,18}H_n^{-0,13} + d_n^{1,18}H_{\Delta}^{-0,13}] + 1,2N_{\phi}d_{\phi}^{1,538}H_{\phi}^{-0,169} = 100, \quad (11)$$

где N_n – число реализованных сеансов нейтронной терапии; H_{Δ} – временной интервал между окончанием НТ и началом ФТ.

При любых значениях параметров, характеризующих курсы нейтронной и фотонной терапии и удовлетворяющих равенству (11), обеспечивается предельно допустимая степень поражения нормальной ткани. Отметим, что для пояснения применяемого метода при записи (11) фактор ВДФ в НТ определен по формуле (8).

Поскольку на первом этапе применяют нейтронную терапию, причем практически всегда с фиксированным числом сеансов, то возникает задача определения числа сеансов ФТ, которыми

необходимо дополнить НТ без переоблучения нормальной ткани. Формула для искомой величины найдена из выражения (11) в виде:

$$N_{\phi} = 5,8\{14,5 - d_n^{1,18}[(N_n - 1)H_n^{-0,13} + H_{\Delta}^{-0,13}]\}d_{\phi}^{-1,538}H_{\phi}^{0,169}, \quad (12)$$

Для корректного использования уравнения (12) необходимо учитывать характер пространственного распределения поглощенной дозы при НФТ. При проведении процедуры радиационные поля нейтронов и фотонов в области опухоли всегда совпадают. Однако соответствующие очаговые дозы излучений могут быть подведены к опухоли через один и тот же или разные участки кожи тела пациента. При облучении опухоли фотонами и нейтронами через разные кожные поля риск серьезных лучевых поражений кожи практически отсутствует и необходимо найти количественное соотношение сеансов нейтронной и фотонной терапии с учетом обеспечения предельно допустимой очаговой дозы. Нейтронную терапию дополняют фотонной терапией, как правило, со стандартным режимом фракционирования, при котором $d_{\phi} = 2$ Гр, а $N_{\phi} \approx 1,4$ сут. С учетом этого формула (12) примет вид

$$N_{\phi} = 2\{14,3 - d_n^{1,18}[(N_n - 1)H_n^{-0,13} + H_{\Delta}^{-0,13}]\}, \quad (13)$$

По графику на рис. 5 и полученному на основе формулы (13) можно определить необходимое число сеансов ФТ при известном числе реализованных сеансов НТ при условии, обеспечивающем предельно допустимую степень поражения нормальной ткани в зоне опухоли. Для примера расчет выполнен для РОД нейтронов, равной 1,3 Гр, и $H_{\Delta} = 10$ сут.

Очевидно, что наибольший риск лучевого поражения кожи возникает в случае, когда суммарную очаговую дозу фотонов и нейтронов подводят к опухоли через одно и то же кожное поле. В этом случае число сеансов ФТ при заданном числе сеансов НТ также можно определить по выражению (12), однако в этом случае величины d_{ϕ} и d_n – это не однократные очаговые дозы, а дозы соответствующих излучений в кожном слое.

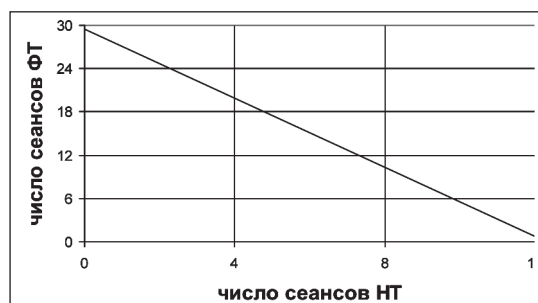


Рис. 5. Зависимость числа дополнительных сеансов фотонной терапии от числа реализованных сеансов нейтронной терапии



Рис. 6. Зависимость возможного числа сеансов фотонной терапии от глубины залегания опухоли

Выше отмечено, что при $N_n=3\div 5$ концентрация кислорода в опухоли достигает максимальных значений, поэтому зачастую ограничиваются указанным числом сеансов нейтронной терапии, дополняя ее фотонной терапией. При выборе d_n и d_ϕ также следует принять во внимание, существует ли необходимость введения поправки на жировой слой. На рис. 6 показаны зависимости допустимого дополнительного числа сеансов фотонной терапии от глубины залегания опухоли при $N_n=4$ без учета (зависимость «1») и с учетом (зависимость «2») поправки на жировой слой. Из графиков следует, что при наложении полей нейтронного и фотонного излучений радикальную или близкую к ней СОД можно обеспечить только при малых глубинах залегания опухолевого очага. По этой причине методику облучения с наложением полей фотонного и нейтронного излучений применяют

наиболее часто при поверхностных образованиях, например, для облучения рецидивов рака молочной железы, возникающих в послеоперационном рубце. При облучении опухолей, расположенных на некоторой глубине, необходимо контролировать значение фактора ВДФ и в зоне опухоли, и в области кожного слоя.

Заключение

Рассмотрена совокупность основных факторов, влияющих на частоту и выраженность лучевых реакций при НФТ. К этим факторам, прежде всего, относятся зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, характер режима фракционирования дозы, гетерогенность облучаемой ткани, алгоритм суммирования поглощенных доз нейтронов и фотонов, а также способ облучения опухоли, определяющий особенности пространственного распределения дозы в теле пациента. Результаты проведенного анализа составляют основу метода НФТ в части прогнозирования и предупреждения серьезных лучевых реакций. Роль всех проанализированных факторов учтена в компьютерной программе, позволяющей получить основные характеристики планируемых курсов НФТ. Клиническое применение изложенных подходов обеспечивает удовлетворительные результаты контроля степени поражения нормальной ткани. Вместе с тем дополнительные более детальные исследования, например, зависимостей частоты ЛР от площади полей облучения могут улучшить качество нейтронно-фотонной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Musabaeva L.I., Startseva Z.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Lisin V.A. Novel technologies and theoretical models in radiation therapy of cancer patients using 6.3 MeV fast neutrons produced by U-120 cyclotron. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760: 020050. doi: 10.1063/1.4960269.
- Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choyzonov E.L., Lisin V.A., Novikov V.A. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. AIP Conference Proceedings. 2016; 1760: 020021. doi: 10.1063/1.4960240.
- Великая В.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Лисин В.А. Быстрые нейтроны 6,3 МэВ в комплексном лечении больных местными рецидивами рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2015; 61 (4): 583–585. [Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Lisin V.A. Fast neutrons of 6.3 MeV in complex treatment of patients with breast cancer local recurrences. Problems in Oncology. 2015; 61 (4): 583–585. (in Russian)].
- Великая В.В., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Лисин В.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы. Радиация и риск. 2018; 1: 107–114. [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Simonov K.A., Popova N.O., Goldberg V.E. Late effects of combined modality treatment with adjuvant neutron therapy for locally advanced breast cancer. Radiation and Risk. 2018; 1: 107–114. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114.
- Klepper L.Ya. Формирование дозовых полей дистанционными источниками излучения. М., 1986. 220. [Klepper L.Ya. Formation of dose fields by remote radiation sources. Moscow, 1986. 220. (in Russian)].
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2001. 132. [Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Tsyb A.F., Sysoyev A.S. Neutrons of Nuclear Reactors in Treatment of Malignant Tumors. Obninsk, 2001. 132. (in Russian)].
- Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работ. М., 2008; 124. [Vazhenin A.V., Rykovanov G.N. Ural Center of Neutron Therapy: History, Methodology, Results of work. Moscow. 2008; 124. (in Russian)].

- Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 5–11. [Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitkreutz H. Fast neutron therapy: a status report. Siberian journal of oncology. 2015; 6: 5–12. (in Russian)].
- Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Startseva Z.A. 6.3 MeV fast neutrons in the treatment of patients with locally advanced and locally recurrent breast cancer. AIP Conference Proceedings, 2016. 020069. doi: 10.1063/1.4960288.
- Великая В.В., Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А., Симонов К.А., Алейник А.Н., Лисин В.А. Озонотерапия лучевых реакций и повреждений кожи после нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями. Вопросы онкологии. 2015; 61 (4): 571–574. [Velikaya V.V., Gribova O.V., Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Simonov K.A., Aleinik A.N., Lisin V.A. Ozone therapy for radiation reactions and skin lesions after neutron therapy in patients with malignant tumors. Problems in Oncology. 2015; 61 (4): 571–574. (in Russian)].
- Kucherova T.Ya., Velikaya V.V., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Choinzonov E.L., Tuzikov S.A., Vusik M.V., Doroshenko A.V. Physical therapy methods in the treatment and rehabilitation of cancer patients. AIP Conference Proceedings. 2016; 020038. doi: 10.1063/1.4960257.
- Catterall M. Results of neutron therapy: differences, correlations and improvements. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8 (12): 2141–2144.
- Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. Линейно-квадратичная модель в расчетах изодозных доз в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. М., 2005. 67. [Pavlov A.S., Fadeyeva M.A., Karyakina N.F. Lineynno-kvadrachnaya model' pri raschete protivopukhlevogo efekta i luchevykh oslozhneniy pri luchevoy terapii zlokachestvennykh opukholey. Moscow, 2005. 67. (in Russian)].
- Виноградов В.М., Коврыжская Т.А., Акимов А.А. Расчет биологически изодозных доз при дистанционной лучевой терапии. СПб., 1997; 30. [Vinogradov V.M., Kovryzhkina T.A., Akimov A.A. Raschet biologicheski izodoznykh doz pri distantsionnoy luchevoy terapii. Metodicheskoye posobiye. Saint-Peterburg, 1997; 30. (in Russian)].

15. Жолкивер К.И. Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии. Медицинская радиология. 1986; 31 (3): 72–79. [Zholkiver K.I. Znacheniya fraktsii dozy i faktora vremeni v luchevooy terapii. Meditsinskaya radiologiya. 1986; 31 (3): 72–79. (in Russian)].

16. Kondratjeva A.G., Kolchuzhkin A.M., Lisin V.A., Tropin I.S. Properties of Absorbed Dose distribution in heterogeneous Media. Journal of Physics: Conference Series. 2006; 41 (1): 527–530.

17. Иванов В.И., Машкович В.П., Центер Э.М. Международная система единиц в атомной науке и технике. М., 1981. 197. [Ivanov V.I., Mashkovich V.P., Tcenter E.M. Mezhdunarodnaya sistema ustroystva v oblasti atomnoy nauki i tekhniki. Moscow, 1981. 197. (in Russian)].

18. Musabajeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A. Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120. Radiobiologia Radiotherapia, 1990. 31 (1): 61–67.

Поступила/Received 26.04.18
Принята в печать/Accepted 02.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзон Евгений Лхамациренович, 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. AuthorID (ПИНЦ): 550195 ORCID: 0000-0002-3651-0665. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

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

Грибова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669. ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000.

Великая Виктория Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru. SPIN-код: 6959-6382. ORCID: 0000-0002-0798-2612. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310. ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of 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. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

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

Olga V. Gribova, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1696-427X. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000. E-mail: gribova79@mail.ru.

Viktoriya V. Velikaya, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0798-2612. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. E-mail: viktoriya.v.v@inbox.ru.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of RAS, Head of the Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4345-7719. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 6506368484. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-52-57

УДК: 618.14-006.6-089:616.428-076

Для цитирования: *Кочатков А.В., Харлов Н.С.* Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 52–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-52-57.

For citation: *Kochatkov A. V., Kharlov N. S.* Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green dye in endometrial cancer patients: literature review and clinical experience. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 52–57. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-52-57.

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ, МАРКИРОВАННЫХ ИНДОЦИАНИНОМ ЗЕЛЕНЫМ, В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

А.В. Кочатков, Н.С. Харлов

Клиническая больница № 1 в Отрадном, АО «ГК МЕДСИ», Московская область, Россия
Россия, Московская обл., Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6-й км.

E-mail: kharlov.ns@medsigroup.ru

Аннотация

Цель исследования – основываясь на данных мировой литературы, оценить возможность, безопасность, а также воспроизводимость результатов использования методики определения сторожевых лимфатических узлов с помощью интраоперационной флуоресценции с применением индоцианина зеленого у пациенток, страдающих раком эндометрия. **Материал и методы.** В исследование включено 10 пациенток с выявленным раком эндометрия ранних стадий (I–II, G1–2), при которых показана лимфодиссекция с целью хирургического стадирования. Средний возраст – $66,1 \pm 7,6$ года. Для картирования сторожевых лимфоузлов использовалась лазерная визуализация индоцианина зеленого (ИЦЗ). Препарат вводится непосредственно перед операцией с помощью иглы для спинальной пункции в шейку матки. Препарат предварительно разводится в концентрации 1,25 мг/мл (25 мг порошка на 20 мл стерильной воды). Инъекцию препарата производят в двух точках на 3 и 9 часах условного циферблата по 1 мл с каждой стороны на глубину 5 мм (0,5 мл) и 10 мм (0,5 мл). Картирование осуществляли с помощью системы эндоскопической флуоресцентной визуализации PinPoint фирмы Novadaq (Канада), которая обеспечивает формирование и анализ изображений в реальном времени при лапароскопии. **Результаты.** У всех пациенток выявлены и удалены сторожевые лимфатические узлы с обеих сторон, у 6 они располагались вдоль наружных подвздошных сосудов, у 4 – в запирательной ямке и в проекции гипогастриальных сосудов, в 1 случае при картировании визуализирован дополнительный парааортальный лимфатический узел. Ни в одном случае метастатического поражения как при срочном, так и при плановом гистологическом исследовании выявлено не было. В 4 случаях принято решение о выполнении тазовой лимфодиссекции на основании данных предоперационного обследования, при этом у 1 пациентки (№ 6) она дополнена удалением парааортальных лимфатических узлов. Остальные 6 операций проведены в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. **Заключение.** Поражение регионарных лимфатических узлов является важным прогностическим фактором в решении вопроса о необходимости проведения адъювантной терапии при раке эндометрия. Методика определения сторожевого лимфатического узла с использованием индоцианина зеленого представляется перспективной в обеспечении адекватного интраоперационного стадирования и оптимизации объема и продолжительности операции без ущерба для онкологической радикальности. Внедрение этого алгоритма в концепцию лечения рака тела матки позволит значительно снизить риск периоперационных осложнений, связанных с лимфаденэктомией, без негативных явлений для прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: рак эндометрия, индоцианин зеленый, сторожевые лимфатические узлы, тазовая лимфодиссекция, послеоперационные осложнения.

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY GUIDED BY INDOCYANINE GREEN DYE IN ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL EXPERIENCE

A.V. Kochatkov, N.S. Kharlov

Clinical Hospital № 1, MEDCI joint-stock company, Moscow region, Russia
6-th kilometer of Pyatnitskoe highway, Krasnogorsky District, Moscow region, Russia. E-mail: kharlov.ns@medsigroup.ru

Abstract

The purpose of the study was to assess the feasibility and safety of using the technique of intraoperative sentinel lymph node (SLN) detection guided by indocyanine green dye in endometrial cancer patients. **Material and Methods.** The study included 10 patients with stage I–II/G1–2 endometrial cancer. The mean age of the patients was 66.2 years. Laser-assisted indocyanine green (ICG) fluorescent dye was used for SLN mapping. ICG was injected into the uterine cervix immediately before surgery. The concentration used for ICG was 1.25 mg/ml (a 25 mg vial with ICG powder was diluted into 20 cc of aqueous sterile water. ICG was injected intracervically at 3 and 9 o'clock positions: 0.5 ml at 5 mm depth and 0.5 ml at 10 mm depth. The PinPoint endoscopic fluorescence imaging system (Novadaq, Canada) was used for SLN mapping. **Results.** SLNs were identified and removed in all patients. SLNs were located along the external iliac vessels in 6 patients and in the obturator fossa and in the hypogastric vessels in 4 patients. An additional para-aortic lymph node was visualized in one case. Both urgent and planned histological examinations showed no evidence of metastases in all patients. Pelvic lymph node dissection was performed in 4 patients. Combined pelvic and para-aortic lymph node dissection was performed in one case. **Conclusion.** Lymph node involvement is an important prognostic factor in deciding whether neoadjuvant chemotherapy is necessary for endometrial cancer patients. The technique of SLN detection using indocyanine green dye appears promising in ensuring adequate intraoperative staging and optimization of the extent and duration of surgery. The use of this algorithm for the treatment of endometrial cancer will significantly reduce the risk of perioperative complications associated with lymphadenectomy, not negatively influencing the disease outcome.

Key words: endometrial cancer, indocyanine green, sentinel lymph nodes, pelvic lymph node dissection, postoperative complications.

Введение

Рак эндометрия является самой распространенной злокачественной опухолью женской репродуктивной системы. В США в 2016 г. выявлено 60 тыс. новых случаев заболевания и 10 тыс. смертей от рака эндометрия [1]. В России рак тела матки занимает третье место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения и встречается в 7,7 % [2].

Поражение регионарных лимфатических узлов является основным фактором в решении вопроса о необходимости проведения адъювантной химиотерапии при раке эндометрия [3]. Тазовая лимфодиссекция с целью стадирования заболевания увеличивает продолжительность операции, кровопотерю и риск осложнений. В ближайшем послеоперационном периоде лимфорея после тазовой лимфаденэктомии развивается практически у каждой четвертой пациентки [4].

Концепция определения сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) впервые предложена в 1960 г. при изучении рака слюнной железы [5]. Предполагается, что сторожевой лимфоузел, расположенный первым по ходу лимфооттока от первичной опухоли, первым и поражается при метастазировании рака в регионарные лимфатиче-

ские узлы. Отсутствие опухолевых клеток в сторожевом лимфатическом узле позволяет исключить и метастатическое поражение других регионарных лимфатических коллекторов. Преимуществом использования методики определения СЛУ является возможность избежать лимфодиссекции, выполняемой с целью стадирования и обладающей рядом нежелательных явлений [6]. Эта идея уже зарекомендовала себя в лечении злокачественных опухолей других локализаций, например, при выполнении лимфодиссекции у больных раком молочной железы [7]. До настоящего времени основным методом выявления сторожевых лимфатических узлов является введение радиоактивных коллоидных растворов (^{99m}Tc) и/или раствора метиленового синего. Уровень достоверности определения узлов в среднем составляет около 80 % [8].

В настоящее время наиболее эффективным представляется использование Индоцианина зеленого (ИЦЗ). Это йодированный краситель, флуоресцирующий в инфракрасном свете, который нашел широкое применение в офтальмологической и кардиологической практике, при исследовании функции печени и визуализации печеночных протоков, а также при оценке адекватности кровоснабжения анастомозов во время операций на

органах желудочно-кишечного тракта и трансплантируемого кожного лоскута в пластической хирургии [9]. Его не рекомендуется применять только при известной аллергии на йод. В отличие от ^{99}Tc , он контрастирует все регионарные лимфатические коллекторы, при этом длительное время сохраняет отчетливое «свечение» сторожевого лимфоузла [10].

Таким образом, детекция сигнальных лимфатических узлов с помощью индоцианина зеленого является приоритетной технологией. Внедрение ее в концепцию лечения рака эндометрия позволит значительно снизить риск периоперационных осложнений, связанных с лимфаденэктомией, без негативных явлений для прогноза течения заболевания.

Материал и методы

В период с 8 ноября по 26 декабря 2017 г. включительно проведено исследование, направленное на формирование собственного мнения о клинической целесообразности использования методики определения СЛУ у пациенток, страдающих раком эндометрия. Основным критерием включения пациенток в исследование являлось выявление рака эндометрия ранних стадий (I–II, G1–2), при которых показана лимфодиссекция с целью хирургического стадирования. Для картирования сторожевых лимфоузлов использовалась лазерная визуализация индоцианина зеленого (ИЦЗ). Этот флуоресцентный препарат, накапливающийся в регионарных лимфатических коллекторах, вводили в строму шейки матки.

В соответствии с протоколом исследования («Детекция сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия» № 54 от 27.10.17, открытое одноцентровое клиническое проспективное исследование IV фазы) картирование осуществляли с помощью системы эндоскопической флуоресцентной визуализации PinPoint фирмы Novadaq (Канада), которая обеспечивает формирование и анализ изображений в реальном времени при лапароскопии. После ревизии брюшной полости и исключения асцита, канцероматоза и отдаленных метастазов выполнялась коагуляция маточных труб для избежания диссеминации опухолевых клеток из полости матки во время манипуляций. Ассистент с помощью иглы для спинальной пункции в шейку матки вводил предварительно разведенный раствор ИЦЗ в концентрации 1,25 мг/мл (25 мг порошка на 20 мл стерильной воды). Инъекцию препарата производили в двух точках на 3 и 9 часах условного циферблата по 1 мл с каждой стороны на глубину 5 мм (0,5 мл) и 10 мм (0,5 мл). Устанавливался маточный манипулятор. Непосредственно после введения препарата в ближнем инфракрасном диапазоне прослеживали лимфатические протоки в области запирательных ямок, по

ходу подвздошных сосудов и парааортально, при этом выявляли лимфатические узлы, накопившие флуоресцентный препарат. Последние иссекали и отправляли на срочное гистологическое исследование, срезы изготовлялись с помощью криотома. Процедура ультрастадирования в нашем исследовании не применялась. Решение о выполнении тазовой лимфодиссекции принимали на основании предоперационных данных инструментального обследования, степени дифференцировки опухоли, а также по результатам срочного гистологического исследования.

В проведенном исследовании, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (Russco) и американского общества National Comprehensive Cancer Network (NCCN) за 2017 г., у больных раком эндометрия IA стадии с высокой или умеренной степенью дифференцировки ограничивались биопсией СЛУ, при опухолях высокой степени злокачественности опухоли и/или при прорастании ее больше половины толщи миометрия (стадия IB) выполняли тазовую лимфодиссекцию.

Результаты

Интраоперационное картирование сторожевых лимфатических узлов выполнено 10 пациенткам, средний возраст составил $66,1 \pm 7,6$ года. Распределение по стадии заболевания и предоперационному риску лимфогенного метастазирования представлено в табл. 1.

Все операции проведены лапароскопическим доступом, препарат удален через влагалище в контейнере. В 4 случаях была выполнена тазовая лимфодиссекция на основании данных предоперационного обследования, при этом у 1 пациентки (№ 6) она дополнена удалением парааортальных лимфоузлов, поскольку интраоперационно выявлено увеличение их размеров. Остальные 6 операций проведены в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. У всех пациенток выявлены и удалены сторожевые лимфатические узлы с обеих сторон, у 6 они располагались вдоль наружных подвздошных сосудов, у 4 – в запирательной ямке и в проекции гипогастральных сосудов, в 1 случае при картировании визуализирован дополнительный парааортальный лимфатический узел. Ни в одном случае метастатического поражения СЛУ при срочном и при плановом гистологическом исследовании не выявлено. В ближайшем послеоперационном периоде осложнений не было, среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре после операции, – $4,5 \pm 1,7$ (табл. 2).

Обсуждение

В 2014 г. американская организация National Comprehensive Cancer Network (NCCN) впервые включила биопсию сторожевых лимфатических узлов в рекомендации по диагностике и лечению

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Порядковый номер	Возраст больной, лет	Стадия рака эндометрия	Степень злокачественности опухоли	Риск лимфогенного метастазирования
1	76	pT1aN0M0	G1	Низкий
2	62	pT1aN0M0	G1	Низкий
3	62	pT1aN0M0	G2	Низкий
4	72	pT1aN0M0	G1	Низкий
5	71	pT1aN0M0	G1	Низкий
6	78	pT2N0M0	G1	Высокий
7	70	pT1bN0M0	G3	Высокий
8	56	pT1aN0M0	G1	Низкий
9	66	pT1aN0M0	G2	Низкий
10	57	pT1aN0M0	G1	Низкий

Таблица 2

Результаты исследования

Порядковый номер	Объем лимфодиссекции	Расположение СЛУ	Длительность послеоперационной госпитализации, койко-дней	Осложнения
1	СЛУ	Запирательная ямка	4	Нет
2	СЛУ	Вдоль НПА	4	Нет
3	СЛУ	Вдоль НПА	3	Нет
4	СЛУ	Вдоль НПА	6	Нет
5	Тазовая ЛАЭ	Запирательная ямка	7	Нет
6	Тазовая ЛАЭ	Вдоль НПА	7	Нет
7	Тазовая ЛАЭ	Запирательная ямка	5	Нет
8	СЛУ	Вдоль НПА + парааортальная зона	4	Нет
9	СЛУ	Запирательная ямка	2	Нет
10	Тазовая ЛАЭ	Вдоль НПА	3	Нет

Примечания: НПА – наружная подвздошная артерия, ЛАЭ – лимфаденэктомия.

рака эндометрия. Указано, что исследование СЛУ может приравниваться к хирургическому стадированию карциномы эндометрия при отсутствии признаков поражения лимфатических узлов по данным предоперационного обследования, а также при исключении распространения опухолевого процесса за пределы матки, выявляемого интраоперационно [11].

Ретроспективное исследование Plante et al. [12] продемонстрировало многообещающие результаты использования ИЦЗ у 50 пациенток с раком тела и шейки матки. Согласно исследованию, общая частота выявления лимфатических узлов была 96 % (48 из 50), двусторонняя визуализация достигнута в 88 % (44 из 50). Чувствительность и специфичность метода составила 100 %. Таким образом, результаты позволили предположить, что биопсии СЛУ достаточно для диагностики вовлечения лимфатических узлов в опухолевую прогрессию у пациенток с раком эндометрия с низкой и промежуточной степенью риска, что позволяет решать вопрос о проведении адъювантной химиотерапии без необходимости тазовой лимфаденэктомии.

Методика определения сторожевых лимфоузлов с помощью ИЦЗ отличается простотой в использовании, поскольку не требует предварительной предоперационной подготовки. Вся процедура

проводится непосредственно перед операцией или во время нее, поэтому пациент, находясь под наркозом, не испытывает дополнительного дискомфорта. Качественное изображение в белом свете с разрешением в режиме высокой четкости позволяет четко идентифицировать лимфатические протоки и узлы даже при их нестандартном расположении, а также при избыточном развитии жировой ткани и в условиях адгезивного процесса.

Особое место занимает вопрос наиболее эффективного алгоритма введения индикатора. Большинство авторов считают инъекцию в стро-му шейки матки предпочтительным вариантом, при этом частота детекции составляет 85–100 % [12–14]. В работе Rossi et al. [15] приводится сравнение этого метода с введением препарата в дно тела матки под контролем гистероскопии на примере 29 наблюдений. При этом корпоральный путь продемонстрировал низкий уровень детекции (33 %), который авторы объяснили высокой частотой инъекций индикатора за пределы органа, более продолжительной кривой обучаемости и использованием малых доз препарата. A. Ditto et al. [16] отмечают, что высокого уровня визуализации СЛУ (по их данным, до 95 %) можно достичь, вводя индикатор под лапароскопическим контролем и обеспечивая достаточное давление в полости

матки при гистероскопии. Несмотря на очевидные неудобства этого метода, он позволяет достоверно лучше визуализировать парааортальные СЛУ, что было продемонстрировано в исследовании В. Cormier et al. [14]. Оценив данные более 1500 процедур введения ИЦЗ, они отметили, что при использовании корпорального метода парааортальные СЛУ выявлены в 39 %, тогда как цервикальный путь обеспечивал их визуализацию в 17 %. Стоит отметить, что оценка парааортальных лимфоузлов имеет значение при поздних стадиях заболевания и при опухолях с высоким риском лимфогенного метастазирования.

Как правило, препарату требуется несколько минут, чтобы накопиться в регионарных лимфатических узлах. В исследованиях Rossi et al. [15] и Holloway et al. [8] время от введения ИЦЗ до начала лимфодиссекции составило 10 мин, однако, учитывая немногочисленность подобных работ, невозможно определить оптимальное время для картирования. Продолжительность действия препарата описывается в ряде статей и, как отмечено, не превышает 69 мин.

Лимфоотток от матки достаточно сложен, и, несмотря на то, что основным путем дренажа лимфы является парацервикальный, описан также вариант оттока непосредственно в парааортальные коллекторы через протоки по ходу гонадных сосудов [17]. Отсюда возникает вопрос о наиболее эффективном способе введения флуоресцентного препарата. Ряд авторов [18, 19] утверждают, что введение ИЦЗ непосредственно в шейку матки резко снижает частоту обнаружения вовлечения парааортальных лимфатических узлов в отток лимфы от матки, и предлагают дополнять введение препарата в миометрий дна матки через цервикальный канал. Стоит отметить, что изолированное поражение парааортальных лимфоузлов встречается редко – в 1–3 %. В нашем исследовании у 1 пациентки был визуализирован лимфатический узел в проекции бифуркации аорты, однако при гистологическом исследовании данных за его поражение не получено.

Даже у пациенток с высоким риском лимфогенного метастазирования частота выявления злокачественных клеток в удаленных лимфатических узлах не превышает 14 % [14]. Методика определения СЛУ позволяет выявить и удалить узлы с наибольшим риском злокачественного поражения и избежать увеличения объема лимфодиссекции.

Однако при аденокарциноме высокой степени злокачественности и с IV стадией заболевания, выявленной у нашей пациентки (№ 7), мы все же предпочли выполнить тазовую лимфаденэктомию. Гистологическое исследование при этом не выявило признаков поражения ни в одном лимфатическом узле.

Использование метода картирования и биопсии СЛУ, предполагающего проведение лимфодиссекции только при невозможности визуализировать сторожевой лимфоузел или в случае его метастатического поражения, является эффективным и безопасным способом интраоперационного определения хирургической тактики, позволяющей избежать необоснованного увеличения объема операции [20]. По данным R. Ruiz et al. [19], его использование позволило избежать лимфодиссекции у 76,81 % пациенток с карциномой эндометрия низкого и промежуточного риска лимфогенного метастазирования, продемонстрировав всего 1 ложноотрицательный результат.

Заключение

Несмотря на успехи в развитии лекарственного лечения онкологических заболеваний, в том числе внедрение таргетной терапии рака, наилучший шанс на излечение рака эндометрия дает оперативное вмешательство. Тазовая лимфодиссекция, выполняемая при стадии IV и более, ассоциируется с высокой частотой нежелательных послеоперационных явлений, таких как лимфорея и/или лимфостаз нижних конечностей, что снижает качество жизни пациенток и может поставить под угрозу весь процесс лечения. Оптимизация объема лимфодиссекции, обеспечивающая адекватность стадирования для определения тактики ведения и наименьшую вероятность послеоперационных осложнений, является наиболее актуальным вопросом при лечении рака эндометрия ранних стадий. На основании собственного опыта считаем, что методика определения сторожевого лимфатического узла с использованием индоцианина зеленого представляется перспективной в обеспечении интраоперационного стадирования и уменьшении объема и продолжительности операции без ущерба для онкологической радикальности. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической значимости и показаний к его применению в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer [Internet]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (cited 10.08.2018).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2016 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
3. Sullivan S.A., Rossi E.C. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care? *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Sep 18; 18 (10): 62. doi: 10.1007/s11864-017-0503-z.

4. Yost K.J., Cheville A.L., Al-Hilli M.M., Mariani A., Barrette B.A., McGree M.E., Weaver A.L., Dowdy S.C. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug; 124 (2 Pt 1): 307–15. doi: 10.1097/AOG.0000000000000372.
5. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960 Jan-Feb; 13: 77–8.
6. Emerson J., Robison K. Evaluation of sentinel lymph nodes in vulvar, endometrial and cervical cancers. *World J Obstet Gynecol*. Feb 2016; 5 (1): 78–86. doi: 10.5317/wjog.v5.i1.78.

7. Grischke E.M., Rohm C., Hahn M., Helms G., Brucker S., Wallwien D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Sep; 75 (9): 935–940.
8. Holloway R.W., Bravo R.A., Rakowski J.A., James J.A., Jeppson C.N., Ingersoll S.B., Ahmad S. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol.* 2012 Jul; 126 (1): 25–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.009.
9. Кочатков А.В., Лядов В.К., Пивень А.В., Калашиников Н.Д. Интраоперационная флуоресцентная ангиография в объективизации перфузии низводимой ободочной кишки в онкоколопроктологии: первый российский опыт и обзор литературы. *Онкологическая колопроктология.* 2016(3): 23–28. [Kochatkov A.V., Lyadov V.K., Piven A.V., Kalashnikov N.D. Intraoperative fluorescence angiography in objectification of relegated colon perfusion in oncocoloproctology: first Russian experience and review of the literature. *Oncologic Coloproctology.* 2016 (3): 23–28. (in Russian)].
10. Papadia A., Gasparri M.L., Buda A., Mueller M.D. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Oct; 143 (10): 2039–48. doi: 10.1007/s00432-017-2501-8.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Endometrial Cancer [Internet]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (cited 10.08.2018).
12. Plante M., Touhami O., Trinh X.B., Renaud M.C., Sebastianelli A., Grondin K., Gregoire J. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun; 137 (3): 443–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.004.
13. Darin M.C., Gómez-Hidalgo N.R., Westin S.N., Soliman P.T., Escobar P.F., Frumovitz M., Ramirez P.T. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1; 23 (2): 186–93. doi: 10.1016/j.jmig.2015.10.011.
14. Cormier B., Rozenholc A.T., Gottlieb W., Plante M., Giede C.; Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015 Aug; 138 (2): 478–85. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.039.
15. Rossi E.C., Jackson A., Ivanova A., Boggess J.F. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Nov; 23 (9): 1704–11. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a616f6.
16. Ditto A., Martinelli F., Bogani G., Papadia A., Lorusso D., Raspagliesi F. Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Jan; 22 (1): 132–3. doi: 10.1016/j.jmig.2014.08.009.
17. Rocha A., Dominguez A.M., Lécure F., Bourdel N. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging – a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Nov; 206: 213–219. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.027.
18. Martinelli F., Ditto A., Bogani G., Signorelli M., Chiappa V., Lorusso D., Haeusler E., Raspagliesi F. Laparoscopic sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jan 1; 24 (1): 89–93. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.020.
19. Ruiz R., Gorostidi M., Jaunarena I., Goiri C., Aguerre J., Lekuona A. Sentinel Node Biopsy in Endometrial Cancer With Dual Cervical and Fundal Indocyanine Green Injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Jan; 28 (1): 139–144. doi: 10.1097/IGC.0000000000001151.
20. Lin H., Ding Z., Kota V.G., Zhang X., Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jul 11; 8 (28): 46601–46610. doi: 10.18632/oncotarget.16662.

Поступила/Received 10.08.18
Принята в печать/Accepted 21.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочатков Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей онкологии и колопроктологии, Клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе (Московская область, Россия). E-mail: kochatkov.av@medsigroup.ru. SPIN-код: 9881-8648. AuthorID (РИНЦ): 354479

Харлов Никита Сергеевич, врач-хирург, отделение общей онкологии и колопроктологии, Клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе (Московская область, Россия). E-mail: kharlov.ns@medsigroup.ru. SPIN-код: 4496-8686. AuthorID (РИНЦ): 825631.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr V. Kochatkov, MD, DSc, Professor, Head of Oncology and Coloproctology Department, Clinical Hospital № 1, MEDCI joint-stock company (Moscow, Russia). E-mail: kochatkov.av@medsigroup.ru.

Nikita S. Kharlov, MD, Physician, Clinical Hospital № 1, MEDCI joint-stock company (Moscow, Russia). E-mail: kharlov.ns@medsigroup.ru.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Царьков П.В., Кочетков В.С., Ефетов С.К., Киценко Ю.Е., Стамов В.И. Использование интраоперационного нейромониторинга для определения вегетативных нервов малого таза при хирургическом лечении рака прямой кишки: обзор литературы и первичный опыт клиники. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 58–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-58-64.

For citation: Tsarkov P.V., Kochetkov V.S., Efetov S.K., Kitsenko Yu.E., Stamov V.I. Intraoperative neuromonitoring of pelvic autonomic nerves during surgical treatment of colorectal cancer: a review of the literature and the initial experience of our clinic. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 58–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-58-64.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОМОНИТОРИНГА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НЕРВОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПЕРВИЧНЫЙ ОПЫТ КЛИНИКИ

П.В. Царьков, В.С. Кочетков, С.К. Ефетов, Ю.Е. Киценко, В.И. Стамов

Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва, Россия
Россия, г. Москва, 119435, ул. Погодинская, 1с1. E-mail: kochetkov@kkmx.ru

Аннотация

Введение. Расстройство мочеполовых функций и анальная инконтиненция – частые осложнения хирургического лечения рака прямой кишки, которые связаны с повреждением вегетативных нервных стволов малого таза. Поиск методов интраоперационной идентификации вегетативных нервных сплетений – одна из задач современной хирургии рака прямой кишки. **Цель исследования** – оценить возможности интраоперационного нейромониторинга при хирургическом лечении рака прямой кишки. **Материал и методы.** В 2017 г. на базе клиники проведены 2 операции по поводу рака прямой кишки с интраоперационным нейромониторингом. Во время операций идентифицированы поясничные внутренностные нервы, гипогастральные нервы, нижние гипогастральные сплетения, выполнен запланнированный объем оперативного лечения с сохранением элементов вегетативной нервной системы. В послеоперационном периоде проводилась оценка функционального состояния мочеполовой сферы, анальной континенции, пациентам проводились периодические исследования в соответствии с программой мониторинга колоректального рака. **Результаты.** Удовлетворительные функциональные результаты в позднем послеоперационном периоде и через 12 мес наблюдения позволяют говорить о том, что интраоперационный нейромониторинг при резекциях прямой кишки может быть использован для идентификации и предотвращения повреждения вегетативных нервных сплетений малого таза у пациентов с диагностированным раком прямой кишки. **Заключение.** В качестве интраоперационного метода определения вегетативных нервных сплетений данный метод в настоящее время сложно рассматривать как основной, но он имеет перспективы с точки зрения изучения физиологии малого таза. При дальнейшем развитии интраоперационного нейромониторинга можно будет получить методику, совершенствующую технические приемы оперативного лечения рака прямой кишки. Необходимо продолжить исследования с использованием интраоперационного нейромониторинга и определить его значение для сохранения мочевого, аноректальной и половой функций.

Ключевые слова: нейромониторинг, тазовые нервы, рак прямой кишки, дисфункция мочевого пузыря, аноректальная дисфункция, сексуальная дисфункция.

INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING OF PELVIC AUTONOMIC NERVES DURING SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER: A REVIEW OF THE LITERATURE AND THE INITIAL EXPERIENCE OF OUR CLINIC

P.V. Tsarkov, V.S. Kochetkov, S.K. Efetov, Yu.E. Kitsenko, V.I. Stamov

Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

1, Pogodinskaya Street, 119435-Moscow, Russia. E-mail: kochetkov@kkmx.ru

Abstract

Introduction. Urogenital and anorectal functional disturbances associated with the pelvic autonomic nerve damage are common complications of rectal cancer surgery. The search for methods of intraoperative identification of the autonomic nerve plexus is currently one of the key tasks in modern surgery of rectal cancer. The purpose of our study is to evaluate the role of intraoperative neuromonitoring in rectal cancer surgery. **Material and Methods.** In 2017 we performed intraoperative neuromonitoring during rectal cancer surgery in two cases. The superior hypogastric plexus and the inferior hypogastric plexus were identified and the pelvic autonomic nerve was preserved in both patients. Urogenital and anorectal functional outcomes were assessed in the postoperative period. **Results.** Satisfactory functional outcomes in the late postoperative period and at the 12-month follow-up suggest that intraoperative neuromonitoring may be useful in identification and prevention of the pelvic autonomic nerve damage in patients with rectal cancer. **Conclusion.** This method would be difficult to use routinely for intraoperative identification of the autonomic nerve plexus but could be especially useful for the study of pelvic physiology. With further development, the method of intraoperative neuromonitoring could help discover a technique that will improve the surgical treatment of rectal cancer. Further research using intraoperative neuromonitoring is needed to more precisely determine its value in the preservation of urinary, anorectal and sexual function.

Key words: neuromonitoring, pelvic nerves, rectal cancer, urinary dysfunction, anorectal dysfunction, and sexual dysfunction.

Введение

Интраоперационный нейромониторинг позволяет идентифицировать тазовые сплетения и минимизировать вероятность их повреждения при хирургических операциях на органах малого таза. Расстройство мочеполювых функций – частое осложнение при резекции прямой кишки и может достигать 70 %, если интраоперационно вегетативные нервные стволы не распознаны [1, 2]. Нервосохраняющий подход при тотальной мезоректумэктомии имеет преимущества для профилактики урогенитальных дисфункций и позволяет значительно снизить их частоту [3].

Впервые электрическая интраоперационная стимуляция нервов была применена Лие в 1995 г. для стимуляции кавернозных нервов при простатэктомии [4]. Позже Kniest et al. показали, что интраоперационная стимуляция позволяет идентифицировать и сохранить тазовые нервные сплетения [5]. В России при хирургическом лечении рака прямой кишки (РПК) и выполнении расширенных забрюшинных лимфодиссекций применяется техника визуального контроля и сохранения вегетативной иннервации тазовых органов, что позволяет снизить количество дизурических и сексуальных расстройств в послеоперационном периоде и добиться приемлемых

отдаленных результатов [6, 7]. Литературных данных о применении в России интраоперационного нейромониторинга при лечении рака прямой кишки нами не было найдено.

Материал и методы

В 2017 г. на базе клиники были проведены две операции по поводу рака прямой кишки с интраоперационным нейромониторингом. На дооперационном этапе проводилась оценка анестезиологического риска по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA).

Система для интраоперационного мониторинга подключалась непосредственно перед операцией. Вначале во внутренний и наружный сфинктеры устанавливались электроды-детекторы сокращения анальных сфинктеров. Мочевой пузырь заполнялся 200 мл физиологического раствора, к мочевому катетеру подсоединялась система, фиксирующая изменения давления в мочевом пузыре при его сокращении. Установка электродов и подключение к устройству нейромониторинга занимали около 4 мин. Стимуляция нейрокондукторов проводилась игольчатым электродом. Сигналы с датчиков мочевого пузыря и анальных сфинктеров графически отображались в программе нейромониторинга на персональном компьютере.

Для оценки функционального состояния мочеполовой системы после хирургического лечения использовались анкеты-опросники о состоянии мочеполовой системы (SF-36, ICIQ-SF, I-PSS) [8, 9], которые заполнялись пациентами через 1 и 12 мес после операции. Также пациенты наблюдались по программе послеоперационного мониторинга колоректального рака.

Результаты

Пациент 1, мужчина, 41 год, диагноз: рак нижнеампулярного отдела прямой кишки cT3N2M0, III стадия. Физический статус – 2 класс по классификации ASA. Больному выполнена операция в объеме нервосберегающей лапароскопически-ассистированной низкой передней резекции прямой кишки с расширенной D3-лимфодиссекцией.

Интраоперационно визуализированы поясничные внутренностные нервы, гипогастральные нервы, нижние гипогастральные сплетения. При нейростимуляции визуализированных нервных кондукторов сигнала с датчиков анальных сфинктеров не зарегистрировано, при стимуляции гипогастральных нервов и нижнего гипогастрального сплетения получен ответ с датчиков давления в мочевом пузыре.

Анестезиологическое обеспечение: сочетанная анестезия – общая на основе севофлурана (0,7–1 МАК) и фентанила, эпидуральный блок на нижнегрудном уровне раствором ропивакаина на фоне миорелаксации (цисатракурия безилат) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме норiovентиляции. Длительность операции – 330 мин; кровопотеря – до 300 мл. Интраоперационных осложнений не было. После окончания операции пациент экстубирован на операционном столе. Длительность наблюдения в палате интенсивной терапии (ПИТ) – 13 ч. В послеоперационном периоде осложнений нет. Мочевой катетер удален на следующие сутки после операции. Мочеиспускание самостоятельное, свободное, безболезненное (объем остаточной мочи менее 30 мл). Пациент отметил возникновение эрекции на 7 сут после операции.

Пациент 2, женщина, 51 год, диагноз: местнораспространенный рак прямой кишки с инвазией во внутренний и наружный анальные сфинктеры, ректо-вагинальную перегородку, заднюю стенку влагалища uT4N0M0. Физический статус – 2 класс по классификации ASA.

Выполнена операция в объеме нервосберегающей лапароскопически-ассистированной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с D3-лимфодиссекцией. Интраоперационно визуализированы поясничные внутренностные нервы, гипогастральные нервы, нижние гипогастральные сплетения. При нейростимуляции визуализированных нервных кондукторов сигнала с датчиков анальных сфинктеров не зарегистрировано, при

стимуляции гипогастральных нервов и нижнего гипогастрального сплетения получен ответ с датчиков давления в мочевом пузыре.

Анестезиологическое обеспечение: сочетанная анестезия – общая на основе севофлурана (0,7–1 МАК) и фентанила, эпидуральный блок на нижнегрудном уровне раствором ропивакаина на фоне миорелаксации (цисатракурия безилат) и ИВЛ в режиме норiovентиляции. Длительность операции – 485 мин; кровопотеря – до 300 мл. Интраоперационных осложнений нет. После окончания операции пациентка транспортирована в ПИТ, экстубирована через 2 ч вспомогательной искусственной вентиляции легких. Длительность наблюдения в ПИТ – 14 ч. В послеоперационном периоде осложнений нет. Мочевой катетер удален на следующие сутки после операции. Мочеиспускание самостоятельное, свободное, безболезненное (объем остаточной мочи менее 30 мл). Не отмечает зуда в области ануса или наружных половых органов.

В послеоперационном периоде оба пациента в течение 5 дней получали мультимодальное обезболивание с акцентом на эпидуральную аналгезию ропивакаином. Наряду с этим до появления первого стула назначался прозерин в дозе 0,5 мг 3 раза в день подкожно, что также стимулировало перистальтику кишечника. Несмотря на использование эпидуральной аналгезии, у двух обследованных пациентов не было отмечено значительных нарушений мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде.

Пациент 1 не испытывал проблем с удержанием мочи с начала раннего послеоперационного периода (1 балл по шкале ICIQ-SF, 7 баллов по шкале I-PSS), однако к окончанию 3-го мес наблюдения сохранялась умеренная степень эректильной дисфункции в соответствии с оценкой по шкале МИ-ЭФ5 (10 баллов). Следует отметить, что низкая оценка эректильной функции была напрямую связана с наличием кишечной стомы, на что пациент прямо указывал в ходе проведения анкетирования. Спустя 4 мес после радикального хирургического лечения пациенту выполнена реконструктивно-восстановительная операция по восстановлению непрерывности кишечника. Послеоперационный период без осложнений. Оценка недержания кала к моменту выписки по кливлендской шкале недержания кала (Wexner Incontinence Score) – 10. Через 12 мес после первичной операции оценка эректильной дисфункции в соответствии с оценкой по шкале МИ-ЭФ5 – 23 балла (эректильная дисфункция отсутствует). Сохраняется легкая степень недержания мочи (ICIQ-SF – 1 балл), и значительно улучшилась оценка по шкале IPSS – 2 балла. Положительная динамика в оценке физического компонента здоровья – PH 53,44 (PF – 95, RP – 100, BP – 84, GH – 67) и психологического компонента здоровья – MH 55,39 (VT – 85, SF – 100, RE – 100, MH – 76) в соответствии с результатами анкетирования.

рования по опроснику SF-36. Оценка недержания кала к моменту выписки по кливлендской шкале недержания кала (Wexner Incontinence Score) – 6. Согласно данным обследования признаков рецидива и/или прогрессирования заболевания нет.

У пациентки 2, перенесшей брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки, в течение 3 мес сохранялась тяжелая степень недержания мочи (по шкале ICIQ-SF – 14 баллов). Оценка физического компонента здоровья – PH 38,62 (PF – 55, RP – 25, BP – 62, GH – 60) и психологического компонента здоровья – MH 42,51 (VT – 55, SF – 37,5, RE – 100, MN – 40). Через 12 мес наблюдения сохраняются жалобы на снижение качества жизни в связи с недержанием мочи, оценка по шкале ICIQ-SF – 13 баллов. По результатам анкетирования в соответствии с опросником качества жизни SF-36 – положительной динамики не отмечено: оценка физического компонента здоровья – PH – 35,63 (PF – 55, RP – 0, BP – 62, GH – 50) и психологического компонента здоровья – MH 42,21 (VT – 50, SF – 50, RE – 66,67, MN – 48). Согласно данным послеоперационного мониторинга, в настоящее время у пациентки нет признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Основной целью хирургического лечения при локализованных формах РПК является удаление злокачественной опухоли и путей лимфогенного метастазирования. Выполнение тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) стало стандартом хирургического лечения [10, 11]. Наряду с соблюдением онкологических принципов хирургического лечения, сохранение качества жизни является еще одной важной задачей при операциях на прямой кишке. В частности, половая дисфункция, вызванная прямым или косвенным повреждением тазовых вегетативных нервов при мобилизации прямой кишки, является одним из частых и серьезных последствий, снижающих качество жизни. Изучение особенностей вегетативной иннервации малого таза и внедрение в практику нервосохраняющих операций позволили значительно снизить частоту таких осложнений хирургического лечения РПК, как нейрогенное недержание кала, мочеполая дисфункция. Прецизионная нервоориентированная диссекция позволяет предотвратить повреждение тазовых вегетативных нервов и, как следствие, уменьшает частоту мочевого и половой дисфункции [12]. Тем не менее эти возможные последствия остаются признанными хирургическими осложнениями при раке прямой кишки, особенно у мужчин [13].

Знания топографической анатомии малого таза являются необходимым условием для выявления и сохранения вегетативных тазовых нервов [14–18]. Предполагается, что нарушение функций тазового нерва может возникать на разных уровнях с различ-

ными функциональными последствиями [16–18]: во-первых, оно может возникнуть во время лигирования нижней брыжеечной артерии у её основания (повреждение верхнего гипогастрального сплетения); во-вторых, при выделении прямой кишки по задней поверхности при отделении париетальной (пресакральной) и висцеральной тазовой фасции на уровне промонториума (гипогастральные нервы); в-третьих, при передне-латеральной ректальной диссекции вблизи боковых связок (нижнее гипогастральное сплетение); в-четвертых, во время диссекции по передней поверхности прямой кишки – на боковом краю фасции Денонвиллье (урогенитальные нейрососудистые пучки). Сохранение всех нервных структур при выполнении тотальной мезоректумэктомии затруднено тем, что эти структуры, особенно нижнее гипогастральное сплетение и тазовые нервы с их сложной сетью волокон, трудно идентифицировать макроскопически.

В связи с этим после широкого внедрения лапароскопической ТМЭ и улучшения визуализации в малом тазу по сравнению с открытой хирургией ожидалось, что количество осложнений, связанных с нарушением аноректальных, мочевых и сексуальных функций, будет уменьшено. Действительно, количество регистрируемых осложнений и функциональных расстройств при лапароскопической ТМЭ снизилось, еще более выдающиеся результаты показало использование роботизированной хирургии [19]. Тем не менее доля пациентов с расстройствами мочеполовых функций после хирургического лечения РПК остается высокой, уровень сексуальной дисфункции после подобных операции у мужчин составляет 5–65 % [2]. Ретроградная эякуляция возникает у 14–69 % оперированных пациентов мужского пола, импотенция – у 11–76 % [14, 15]. Показано, что сексуальная функция сохраняется хуже после брюшно-промежностной экстирпации по сравнению со сфинктеросохраняющими операциями, что связано с более обширной тазовой диссекцией [20, 21].

Лапароскопическая хирургия при колоректальном раке все чаще практикуется в условиях больших клинических центров, а многочисленные исследования показали потенциальные преимущества лапароскопического подхода по сравнению с открытой хирургией в отношении ускорения выздоровления с аналогичными онкологическими исходами [22–24]. При этом одним из преимуществ явилось то, что лапароскопическая хирургия предлагает удобный хирургический доступ для выявления и сохранения тазовых вегетативных нервов. Однако в результатах рандомизированного исследования COLOR II, в котором сравнивалась лапароскопическая и открытая хирургия при лечении РПК, сообщается о том, что между этими группами не было различий в отношении сохранения функций мочеполовой системы, а также в обеих группах нарушения мочеиспускания

встречались реже, чем половая дисфункция [25]. Тем не менее интраоперационный нейромониторинг может иметь существенную ценность для хирурга, так как позволяет идентифицировать вегетативные нервные стволы и предотвратить их повреждение. Первоначальные моноцентровые исследования использования интраоперационного нейромониторинга были многообещающими и предполагали потенциальные выгоды для пациента в виде уменьшения частоты функциональных тазовых осложнений [26–28], к тому же Kneist et al. продемонстрировали, что нейромониторинг может проводиться во время лапароскопической ТМЭ [29].

Кроме лапароскопической техники, в течение последнего десятилетия активно используется во всем мире роботизированная система daVinci, которая стала инструментом малоинвазивной хирургии. Она обеспечивает особые технологические преимущества, отсутствующие в обычной лапароскопической хирургии: трехмерная визуализация с высоким разрешением, уменьшение физиологического тремора и использование артикуляционных инструментов. В результате исследования Kim et al. [19], в котором сравнивались функциональные результаты лапароскопической и роботической ТМЭ, установлено, что функция мочевого пузыря значительно снижается через 1 мес после операции; дисфункция мочевого пузыря после лапароскопической ТМЭ постепенно улучшалась в течение 6 мес. По данным рандомизированного

исследования Marian Grade et al., интраоперационный мониторинг вегетативных тазовых нервов технически осуществим во время передней резекции прямой кишки с помощью роботизированной системы. Однако его окончательное значение для сохранения мочевого, аноректальной и сексуальной функции еще предстоит выяснить [30].

В отечественной литературе отсутствуют публикации об использовании интраоперационного нейромониторинга при хирургическом лечении колоректального рака. Для оценки возможностей этой методики она была применена дважды при хирургическом лечении РПК в нашей клинике.

Заключение

В настоящее время интраоперационный нейромониторинг сложно рассматривать в качестве основного метода для определения вегетативных нервных сплетений, однако он имеет перспективы с точки зрения изучения физиологии малого таза. При дальнейшем развитии интраоперационного нейромониторинга и выявлении точек стимуляции нервных сплетений мы, возможно, получим методику, благодаря которой можно будет совершенствовать технические приемы при операциях по поводу рака прямой кишки. Необходимо продолжить исследования с использованием интраоперационного нейромониторинга для более точного определения его значения для сохранения мочевого, аноректальной и сексуальной функций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wallner C., Lange M.M., Bonsing B.A., Maas C.P., Wallace C.N., Dabhoiwala N.F., Rutten H.J., Lamers W.H., Deruijter M.C., van de Velde C.J.; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision Trial. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: A study from the cooperative clinical investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20; 26 (27): 4466–72. doi: 10.1200/JCO.2008.17.3062.
2. Kasperek M.S., Hassan I., Cima R.R., Larson D.R., Gullerud R.E., Wolff B.G. Long-term quality of life and sexual and urinary function after abdominoperineal resection for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012 Feb; 55 (2): 147–54.
3. Shirouzu K., Ogata Y., Araki Y. Oncologic and functional results of total mesorectal excision and autonomic nerve-preserving operation for advanced lower rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004 Sep; 47 (9): 1442–7.
4. Lue T.F., Gleason C.A., Brock G.B., Carroll P.R., Tanagho E.A. Intraoperative electrostimulation of the cavernous nerve: technique, results and limitations. *J Urol.* 1995 Oct; 154 (4): 1426–8.
5. Kneist W., Kauff D.W., Gockel I., Huppert S., Koch K.P., Hoffmann K.P., Lang H. Total mesorectal excision with intraoperative assessment of internal anal sphincter innervation provides new insights into neurogenic incontinence. *J Am Coll Surg.* 2012 Mar; 214 (3): 306–12. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.11.013.
6. Царьков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С. Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Практическая онкология.* 2002; 3 (2): 82–93. [Tsar'kov P.V., Vorob'yev G.I., Odaryuk T.S. The place and role of enlarged aorto-iliac pelvic lymphadenectomy in the treatment of cancer of the lower ampullary rectum. *Practical Oncology.* 2002; 3 (2): 82–93. (in Russian)].
7. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Троицкий А.А., Пикунов Д.Ю. Сохранение вегетативной нервной системы таза в хирургии рака прямой кишки. *Российский онкологический журнал.* 2004; (2): 50–5. [Vorob'yev G.I., Tsar'kov P.V., Troitsky A.A., Pukinov D. Yu. Preservation of vegetative nervous system of the pelvis in surgery of the rectum. *Russian Journal of Oncology.* 2004; (2): 50–5. (in Russian)].
8. Barry M.J., Fowler F.J., O'leary M.P., Bruskewitz R.C., Holtgrewe H.L., Mebust W.K., Cockett A.T.K., Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 1977 Feb; 117 (2): S189–97.
9. Rosen R.C., Riley A., Wagner G., Osterloh I.H., Kirkpatrick J., Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997 Jun; 49 (6): 822–30.
10. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D., Sexton R., MacFarlane J.K. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg.* 1998 Aug; 133(8): 894–9.
11. Kapiteijn E., Putter H., van de Velde C.J.H., Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002 Sep; 89 (9): 1142–9.
12. Maurer C.A., Z'Graggen K., Renzulli P., Schilling M.K., Netzer P., Büchler M.W. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2001 Nov; 88 (11): 1501–5. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01904.x.
13. Park S.Y., Choi G.S., Park J.S., Kim H.J., Ryuk J.P., Yun S.H. Urinary and Erectile Function in Men After Total Mesorectal Excision by Laparoscopic or Robot-Assisted Methods for the Treatment of Rectal Cancer: A Case-Matched Comparison. *World J Surg.* 2014 Jul; 38 (7): 1834–42. doi: 10.1007/s00268-013-2419-5.
14. Lee J.F., Maurer V.M., Block G.E. Anatomic relations of pelvic autonomic nerves to pelvic operations. *Arch Surg.* 1973 Aug; 107 (2): 324–8.
15. Havenga K., DeRuiter M.C., Enker W.E., Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 1996 Mar; 83 (3): 384–8.
16. Lindsey I., Guy R.J., Warren B.F., Mortensen N.J.M. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg.* 2000 Oct; 87 (10): 1288–99. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01542.x.
17. Clausen N., Wolloscheck T., Konerding M.A. How to optimize autonomic nerve preservation in total mesorectal excision: clinical topog-

raphy and morphology of pelvic nerves and fasciae. *World J Surg.* 2008 Aug; 32 (8): 1768–75. doi: 10.1007/s00268-008-9625-6.

18. Moszkowicz D., Alsaid B., Bessede T., Penna C., Nordlinger B., Benoît G., Peschard F. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis.* 2011 Dec; 13 (12): 1326–34. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02384.x.

19. Kim J.Y., Kim N.K., Lee K.Y., Hur H., Min B.S., Kim J.H. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: Laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug; 19 (8): 2485–93. doi: 10.1245/s10434-012-2262-1.

20. Hendren S.K., O'Connor B.I., Liu M., Asano T., Cohen Z., Swallow C.J., Macrae H.M., Gryfe R., McLeod R.S. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2005; 242 (2): 212–23.

21. Schmidt C.E., Bestmann B., Kuchler T., Longo W.E., Kremer B. Ten-year historic cohort of quality of life and sexuality in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005 Mar; 48 (3): 483–92. doi: 10.1007/s10350-004-0822-6.

22. Jayne D.G., Brown J.M., Thorpe H., Walker J., Quirke P., Guille P.J. Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg.* 2005 Sep; 92 (9): 1124–32. doi: 10.1002/bjs.4989.

23. Laurent C., Leblanc F., Wütrich P., Scheffler M., Rullier E. Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2009 Jul; 250 (1): 5461. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad6511.

24. Kang S.-B., Park J.W., Jeong S.-Y., Nam B.H., Choi H.S., Kim D.-W., Lim S.-B., Lee T.-G., Kim D.Y., Kim J.-S., Chang H.J., Lee H.-S., Kim S.Y., Jung K.H., Hong Y.S., Kim J.H., Sohn D.K., Kim D.-H., Oh J.H. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant

chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jul; 11 (7): 637–45. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70131-5.

25. Andersson J., Abis G., Gellerstedt M., Angenete E., Angerås U., Cuesta M.A., Jess P., Rosenberg J., Bonjer H.J., Haglund E. Patient-reported genitourinary dysfunction after laparoscopic and open rectal cancer surgery in a randomized trial (COLOR II). *Br J Surg.* 2014; 101 (10): 1272–9. doi: 10.1002/bjs.9550.

26. Kauff D.W., Koch K.P., Somerlik K.H., Hoffmann K.P., Lang H., Kneist W. Evaluation of two-dimensional intraoperative neuromonitoring for predicting urinary and anorectal function after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2013 May; 28 (5): 659–64. doi: 10.1007/s00384-013-1662-4.

27. Kneist W., Kauff D.W., Juhre V., Hoffmann K.P., Lang H. Is intraoperative neuromonitoring associated with better functional outcome in patients undergoing open TME? Results of a case-control study. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Sep; 39 (9): 994–9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.06.004.

28. Kneist W., Kauff D.W., Rubenwolf P., Thomas C., Hampel C., Lang H. Intraoperative monitoring of bladder and internal anal sphincter innervation: a predictor of erectile function following low anterior rectal resection for rectal cancer? Results of a prospective clinical study. *Dig Surg.* 2013; 30 (4–6): 459–65. doi: 10.1159/000357349.

29. Kneist W., Kauff D.W., Lang H. Laparoscopic neuromapping in pelvic surgery: scopes of application. *Surg Innov.* 2014 Apr; 21 (2): 213–20. doi: 10.1177/1553350613496907.

30. Grade M., Beham A.W., Schüller P., Kneist W., Ghadimi B.M. Pelvic intraoperative neuromonitoring during robotic-assisted low anterior resection for rectal cancer. *J Robot Surg.* 2016 Jun; 10 (2): 157–60. doi: 10.1007/s11701-015-0556-6.

Поступила/Received 14.11.18
Принята в печать/Accepted 15.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Царьков Петр Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии медико-профилактического факультета, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: tsarkov@kkmx.ru. SPIN-код: 7570-0664. Researcher ID (WOS): P-4909-2017. Author ID (Scopus): 6602234858. ORCID: 0000-0002-7134-6821.

Кочетков Виктор Сергеевич, врач-колопроктолог клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: anatom2000@list.ru, kochetkov@kkmx.ru. SPIN-код: 5161-4040. ORCID: 0000-0001-5522-2549.

Ефетов Сергей Константинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии медико-профилактического факультета, заведующий отделением колопроктологии клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: efetov@mail.ru, efetov@kkmx.ru. SPIN-код: 7494-3595. Author ID (Scopus): 57190420104. ORCID: 0000-0003-0283-2217.

Киценко Юрий Евгеньевич, ассистент кафедры хирургии медико-профилактического факультета, врач-колопроктолог отделения колопроктологии клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: kitsenko@kkmx.ru. SPIN-код: 4673-1926. ORCID: 0000-0002-4415-6141.

Стамов Виталий Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: stamov@kkmx.ru. SPIN-код: 5048-2514. Researcher ID (WOS): D-1833-2018. Author ID (Scopus): 23500045400.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководству Сеченовского университета за предоставление возможности проведения данного исследования. Исследование проведено при поддержке «Российского академического проекта 5-100».

ABOUT THE AUTHORS

Petr V. Tsarkov, MD, Professor, Head of Surgery Department, Clinic of Minimally Invasive and Colorectal Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: tsarkov@kkmx.ru. Researcher ID (WOS): P-4909-2017. Author ID (Scopus): 6602234858. ORCID: 0000-0002-7134-6821.

Viktor S. Kochetkov, MD, Physician, Clinic of Minimally Invasive and Colorectal Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: anatom2000@list.ru, kochetkov@kkmx.ru. ORCID: 0000-0001-5522-2549.

Sergey K. Efetov, MD, PhD, Head of Clinic of Minimally Invasive and Colorectal Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: efetov@mail.ru, efetov@kkmx.ru. Author ID (Scopus): 57190420104. ORCID: 0000-0003-0283-2217.

Yury E. Kitsenko, MD, Physician, Clinic of Minimally Invasive and Colorectal Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: kitsenko@kkmx.ru. ORCID: 0000-0002-4415-6141.

Vitaliy I. Stamov, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit, Clinic of Minimally Invasive and Colorectal Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: stamov@kkmx.ru. Researcher ID (WOS): D-1833-2018. Author ID (Scopus): 23500045400.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The team of authors is grateful to the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University for providing the opportunity to conduct this study. With the support of the «Russian Academic Project 5-100».

Для цитирования: Чернусь Н.Ю., Сидоров С.В., Бабаянц Е.В., Красильников С.Э. Правовое обеспечение оказания паллиативной помощи онкологическим больным. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 65–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-65-69.

For citation: Chernus N.Y., Sidorov S.V., Babayants E.V., Krasilnikov S.E. Legal support of palliative care for cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 65–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-65-69.

ПРАВОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Н.Ю. Чернусь^{1,2}, С.В. Сидоров^{2,3}, Е.В. Бабаянц⁴, С.Э. Красильников^{2,4}

ФГБУН «Институт философии и права» Сибирского отделения

Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 8. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹

Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2. E-mail: preiudicia@yandex.ru²

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, Россия³

Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6³

ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»,

г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плахотного, 2⁴

Аннотация

Актуальность. В настоящее время в медицине сложился подход к человеку как к личности, согласно которому явление паллиативности отличает современную медицину от традиционного, классического врачевания, исповедовавшего патерналистский подход. Это означает, что в современную эпоху медицинская наука и практика выходят за пределы физического (телесного) здоровья, когда распространение получают методы лечения, позволяющие улучшить качество жизни человека без полного восстановления его физического здоровья. Человек как феномен культуры становится чем-то гораздо большим, нежели его физическое тело. **Цель исследования** – проанализировать законодательство об оказании паллиативной помощи. **Результаты.** Паллиативное лечение не является видом медицинской помощи, а относится к объединяющим терминам, применяемым в клинической практике для определения целей специализированного лечения, направленного в настоящий момент не на излечение заболевания, а на возможное продление жизни больного. Обосновывается необходимость включения в число нуждающихся в медицинской помощи лиц родственников и близких больного, которому оказывается паллиативная помощь. Также отмечается необходимость в разработке федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности «Врач по паллиативной помощи».

Ключевые слова: паллиативная помощь, инкурабельные онкологические больные, качество жизни, болевой синдром.

LEGAL SUPPORT OF PALLIATIVE CARE FOR CANCER PATIENTS

N.Yu. Chernus^{1,2}, S.V. Sidorov^{2,3}, E.V. Babayants⁴, S.E. Krasilnikov^{2,4}

Institute of Philosophy and Law of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

8, Nikolaeva Street, 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru¹

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia²

2, Pirogova Street, 630090-Novosibirsk, Russia. E-mail: preiudicia@yandex.ru²

City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia³

6, Zalessky Street, 630047-Novosibirsk, Russia³

Novosibirsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Novosibirsk, Russia⁴

2, Plakhotny Street, 630108-Novosibirsk, Russia⁴

Abstract

Background. According to the novel approach to the treatment of patients as persons, the phenomenon of palliation distinguishes modern medicine from the traditional medical paternalism. It means that medical science and practice go beyond physical health, when treatment methods aimed to improving the quality of patient's life are widely used. Man as a phenomenon of culture becomes something much more than his physical body. **The purpose of the study** was to analyze the palliative care legislation. **Results.** The palliative care was shown not to be a type of medical care, but it refers to the terms used in clinical practice to determine the purposes of specialized treatment aimed at not curing the disease, but rather extending life and controlling symptoms. **Conclusion.** It is necessary to include patients' relatives and friends to the number of people in need of medical care. The development of the federal state educational standard of higher education in the specialty of a palliative care physician is also of great importance.

Key words: palliative care, incurable cancer patients, quality of life, pain syndrom, life prolongation.

Современное правовое регулирование общественных отношений достигло уровня необходимости выхода за рамки узконормативного понимания законодательства, в основе которого лежат социально-экономические, политические, нравственные и иные основания. В сложившихся условиях основной функцией медицины является выполнение задач здравоохранения в целом, направленного на формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки. Это означает, что в современную эпоху медицинская наука и практика выходят за пределы физического (телесного) здоровья, когда распространение получают методы лечения, позволяющие улучшить качество жизни человека без полного восстановления его физического здоровья. Человек как феномен культуры становится чем-то гораздо большим, нежели его физическое тело. Как результат в медицине формируется новая модель отношения к природе и сущности человека как к социально-культурному феномену, когда жизнь перестает сводиться к обеспечению работоспособности жизненно важных систем организма, основной функцией которых является, прежде всего, реализация человеком своего духовного предназначения. В таких естественно сложившихся исторических условиях возникает необходимость формирования нового социокультурного понимания человека с целью оказания медицинской помощи, учитывающей существующие потребности и интересы и обеспечивающей возможность применения высоких медицинских технологий.

Таким образом, в современной медицине расширяется понимание пациента, больного человека, который получает медицинскую помощь не только со стороны своего физиологического, «соматического» статуса, но и в психосоматическом, психологическом качестве, позволяющем раскрыть все многообразие человеческой личности и всю многоаспектность его социокультурных связей.

Медицинская наука и практика позволяют не только излечить пациента, но и при невозможности его исцеления обеспечить комфортный уход из жизни, что, в свою очередь, повышает значимость паллиативного направления в медицине. Подход к человеку как к личности, паллиативность отличают современную медицину от традиционного, классического врачевания, исповедовавшего патерналистский подход. Отношение к пациенту как к личности проявляется в наличии у пациента права выбора не только медицинского учреждения или лечащего врача, но и в наличии у него возможности вообще отказаться от любого медицинского вмешательства. Пациент свободно изъявляет свою волю путем согласия или отказа от конкретного метода лечения или выбирает альтернативный метод, что является важнейшим условием реализации принципов самоопределения и личной автономии. Оказание медицинской помощи также осуществляется с учетом наличия у пациента права на получение достоверной информации для принятия или непринятия той или иной лечебной тактики и права отказаться от получения информации о состоянии своего здоровья, возможных неблагоприятных прогнозах лечения. Указанный принцип автономии опирается на представление о ценности человеческой личности, когда человек самостоятельно определяет свою судьбу независимо от обстоятельств. Сделанный пациентом выбор влияет на действия врача, даже если этот выбор не соответствует позиции последнего.

Конечно, патерналистский подход классической медицины предполагает проявление лечащим врачом заботы и ответственности по отношению к пациенту, особенно в ситуации, когда он по своему психическому, образовательному или общекультурному уровню объективно не в состоянии адекватно оценивать состояние своего здоровья. Одной из главных задач современной медицины должно быть обеспечение баланса патерналистского и личностного подходов к лечению пациента.

Паллиативный аспект медицинской помощи также направлен на обеспечение потребностей человека как личности. Так, инкурабельные онко-

логические больные нуждаются, прежде всего, в редуцировании болевых синдромов, уменьшении физических страданий, даже посредством применения токсичных и вызывающих наркотическую зависимость средств.

Итак, в соответствии с п. 1 ст. 36 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1] (далее Закон об охране здоровья граждан) паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан. Согласно определению ВОЗ, паллиативная помощь представляет собой деятельность, направленную на улучшение качества жизни и предупреждение физических, психологических, социальных и духовных страданий больных со смертельным диагнозом. При этом целями оказания паллиативной помощи являются обеспечение облегчения боли и других симптомов, причиняющих страдания; утешение жизни и отношение к умиранию как к естественному процессу; отсутствие стремления ускорить или отдалить наступление смерти; включение психологических и духовных аспектов помощи пациентам; предложение системы поддержки, помогающей пациентам жить по возможности активно до наступления смерти; предложение системы поддержки близким пациента во время его болезни, а также в период тяжелой утраты; использование бригадного подхода для удовлетворения потребностей пациентов, в том числе при необходимости в период тяжелой утраты; улучшение качества жизни и возможное оказание положительного влияния на течение болезни; применение на ранних стадиях болезни в сочетании с другими видами терапии, предназначенными для продления жизни, такими как химиотерапия или радиотерапия, включая проведение исследований, необходимых для лучшего понимания, и контроль причиняющих страдания клинических осложнений [2]. Таким образом, в российском законодательстве выбран «узкий» подход к определению паллиативной помощи, не отражающий приведенные рекомендации ВОЗ.

Также современная паллиативная помощь имеет отраслевой характер и применяется, исходя из особенностей оказания медицинской помощи при облегчении страданий, обусловленных различными видами заболеваний. В этой связи паллиативная онкология представляет собой отдельную область паллиативной медицины, которая обеспечивает достойный процесс умирания. В данном случае восстановление здоровья является невозможным, так же как невозможным является и восстановление нормальной жизнедеятельности ввиду неизбежности смертельного исхода. Терапия в таком случае заключается в том, чтобы врачи и другие специали-

сты (например, психологи), медицинские сестры, обслуживающий персонал, родственники больного выполняли роль протекторов, осуществляющих подготовку человека к смертельному исходу.

Комплексный подход к оказанию паллиативной помощи подтверждается и судебной практикой. В частности, апелляционным судом рассмотрено дело, по материалам которого медицинская организация, имея лицензии на оказание разного рода медицинской помощи по профилю «онкология», оказывала паллиативную помощь. В ходе проверки соблюдения порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи административный орган пришел к выводу о нарушении медицинской организацией требований лицензионного законодательства, а именно фактическое осуществление медицинской деятельности по виду работ (услуг): паллиативная медицинская помощь в условиях дневного стационара по онкологии без специального разрешения (лицензии). При рассмотрении дела установлены случаи оказания паллиативной медицинской помощи в условиях дневного стационара. По факту выявленного правонарушения был составлен протокол об административном правонарушении, ответственность за которое предусмотрена ч. 2 ст. 14.1 КоАП РФ. Привлечение к административной ответственности обжаловано медицинской организацией в Девятнадцатом арбитражном апелляционном суде. Выводы апелляционной инстанции основывались на том, что в соответствии с п. 2 Приказа Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» [3] медицинская помощь оказывается в виде: первичной медико-санитарной помощи; скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи; специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи; паллиативной медицинской помощи. Медицинская помощь, согласно п. 3 указанного Приказа, оказывается амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. Таким образом, для осуществления медицинской деятельности по оказанию паллиативной медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях по онкологии требуются соответствующие лицензии. Вместе с тем суд установил, что медицинская организация не имеет лицензии на оказание паллиативной медицинской помощи. Врачи медицинской организации назначали и проводили курсы паллиативной химиотерапии, что свидетельствует об оказании паллиативной помощи пациенту в отсутствие соответствующей лицензии. Суд апелляционной инстанции не согласился с выводом административного органа о наличии в действиях медицинской организации состава административного правонарушения. В рассматриваемом случае, как видно из представленных документов, при лечении пациентки была

применена только паллиативная химиотерапия (4 курса). Понятие паллиативной помощи предполагает, помимо выполнения медицинского вмешательства, еще и принятие мер немедицинского характера, направленных на поддержку больного и его близких, обеспечение ему комфортных условий жизнедеятельности. Порядок оказания паллиативной медицинской помощи [4] содержит требования и условия оказания паллиативной помощи взрослому населению. Само по себе указание на то, что проведение курса паллиативной химиотерапии имеет целью стабилизацию опухолевого роста, улучшение качества жизни пациентки не свидетельствует об оказании именно паллиативной помощи, поскольку проведение лечения такого вида заболеваний всегда нацелено на достижение указанных результатов. Согласно пояснениям представителей медицинской организации, и что усматривается из материалов проверки (медицинской документации), после получения курса лечения проявилась положительная динамика, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Суд апелляционной инстанции пришел к выводам, что паллиативное лечение является не видом медицинской помощи, а объединяющим термином, применяемым в клинической практике для определения целей специализированного лечения, направленного в настоящий момент не на излечение заболевания, а на возможное продление жизни больного. Химиотерапия, в том числе паллиативная, не может рассматриваться как паллиативная медицинская помощь, она воздействует и на здоровые клетки организма и оказание ее не регламентируется Порядком оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению. С учетом изложенной позиции, решение о привлечении медицинской организации к административной ответственности было отменено [3]. Приведенный пример иллюстрирует наличие особого правового регулирования оказания паллиативной помощи, отличного от регулирования оказания медицинской помощи.

О необходимости правового регулирования оказания паллиативной помощи свидетельствуют статистические данные. Так, согласно данным ВОЗ, 8,2 млн человек умерли от рака в 2012 г. [2]. В России удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2017 г. составил 20,2 % [5]. Существенный удельный вес больных с запущенными формами опухолей свидетельствует о возможности проведения только паллиативных лечебных мероприятий.

Тем не менее, несмотря на наличие соответствующего правового регулирования оказания паллиативной помощи [6], специалисты отмечают существование целого ряда организационных проблем. В частности, развитие хосписной помощи инкурабельным больным в различных регионах

Российской Федерации происходит крайне неравномерно и кроме крупных городов (Москва и Санкт-Петербург) имеется в нескольких регионах (Ульяновская, Волгоградская, Нижегородская, Кировская, Псковская, Ярославская, Тульская, Кемеровская области и др.) [1]. Кроме того, отмечается, что понятие паллиативной помощи в законодательстве сужено, ее оказание не охватывает родственников и близких больного (несмотря на наличие соответствующих рекомендаций ВОЗ), также ограничен перечень лиц, нуждающихся в ее оказании [7, 8]. Действительно, в законодательстве отсутствует обязанность оказания помощи родственникам и близким пациента, хотя, как правило, именно они, пытаясь облегчить страдания, ухаживая за больным, постепенно исключаются из социальной жизни, становятся нуждающимися в получении психологической поддержки.

Также на должность врача по паллиативной медицинской помощи назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к медицинским работникам с высшим образованием по перечисленным в п. 4 Приложения № 1 к Порядку оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению специальностям. В Приказе Минздрава России от 07.10.2015 № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» отсутствует специалист по оказанию паллиативной помощи. Приведенные положения демонстрируют отношение законодателя к оказанию паллиативной помощи, которую может оказать практически любой медицинский работник с высшим образованием. Тем не менее паллиативное лечение не является разновидностью медицинской помощи, поскольку оно направлено не на излечение заболевания, а на возможное продление жизни больного. Поэтому наличие медицинского образования не является достаточным и необходимым условием оказания таким специалистом паллиативной помощи. Назрела необходимость в разработке федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности «Врач по паллиативной помощи». Наличие такой специальности актуально и в связи с тем, что другие образовательные стандарты по медицинским специальностям не направлены на решение профессиональных задач по оказанию паллиативной помощи [9].

Таким образом, главной задачей паллиативной онкологии является максимально возможное облегчение фатальной утраты социально-культурных связей больного, обеспечение возможности как можно более комфортного и достойного процесса умирания. Паллиативная медицина выполняет свою задачу в критической ситуации, потому не может обойтись без осмысления феноменов жизни и смерти, что требует привлечения к ее оказанию соответствующих специалистов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения 22.11.2011). [About bases of protection of health of citizens in the Russian Federation. Federal law from 21.11.2011 № 323-FZ. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (cited 22.11.2011). (in Russian)].
2. World health organization [Internet]. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative.ru> (cited 20.06.2018).
3. Постановление Девятнадцатого арбитражного апелляционного суда от 03.04.2018 № 19АП-9137/2017 по делу № А14-18542/2017. [Decision of the Nineteenth arbitration court of appeal 03.04.2018 № 19AP-9137/2017 on legal case № А14-18542/2017. (in Russian)].
4. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю онкология. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н. Российская газета (специальный выпуск). 2013; Спецвыпуск № 6098 (122). [About the statement of the Order of rendering medical care to the population on the Oncology profile. Order Of The Ministry Of Health 15.11.2012 № 915n. Russian Newspaper (Supplement). 2013; Supplement № 6098 (122). (in Russian)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236. [Karpin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].
6. Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению. Приказ Минздрава России от 14.04.2015 № 187н [Интернет]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 12.05.2015). [On approval of the Procedure for the provision of palliative medical care of adult population. Order Of The Ministry Of Health of 14.04.2015 № 187n [Internet]. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (cited 12.05.2015). (in Russian)].
7. Масляков В.В., Портенко Н.Н., Левина В.А., Зенн И.В. Правовые аспекты оказания паллиативной помощи в России. Медицинское право. 2015; 6: 22–26. [Maslyakov V.V., Portenko N.N., Levina V.A., Zenn I.V. Legal aspects of rendering the palliative care in Russia. Medical Law. 2015; 6: 2226. (in Russian)].
8. Романовский Г.Б. Правовые основы паллиативной медицинской помощи. Главный врач: хозяйство и право. 2013; 3: 3237. [Romanovskii G.B. Legal basis of palliative care. Head Doctor: Economy and Law. 2013; 3: 32–37. (in Russian)].
9. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.57 Онкология. Приказ Минобрнауки России от 25.08.2014 № 1100. Российская газета. 2015. № 21. [About the approval of the Federal state educational standard of the higher education in the specialty 31.08.57 Oncology. Order of Ministry Of High Education of 25.08.2014 № 1100. Russian Newspaper. 2015. № 21. (in Russian)].

Поступила/Received 23.06.18
Принята в печать/Accepted 3.09.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Сидоров Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Институт медицины и психологии, Новосибирский государственный университет; заведующий 3 онкологическим отделением, Городская клиническая больница № 1 (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6969-5127. Author ID (Scopus): 35873795500.

Бабаянц Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач онкогинекологического отделения, Новосибирский областной онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3490-2390. Author ID (Scopus): 35621564400.

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующий онкогинекологическим отделением, Новосибирский областной онкологический диспансер (г. Новосибирск, Россия). AuthorID (РИНЦ): 355692. Author ID (Scopus): 24461871200.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Sergey V. Sidorov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; Head of the Oncology Department 3, City Clinical Hospital № 1 (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 35873795500.

Ekaterina V. Babayants, MD, PhD, Oncology and Gynecology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 35621564400.

Sergey E. Krasilnikov, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; Head of the Oncology and Gynecology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 24461871200.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77
УДК: 616.24-006:577.212.3

Для цитирования: *Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н.* Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.

For citation: *Bakanova M.L., Minina V.I., Savchenko Ya.A., Glushkov A.N.* Polymorphism of folate metabolism genes and risk of lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

М.Л. Баканова, В.И. Минина, Я.А. Савченко, А.Н. Глушков

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения
Российской академии наук», г. Кемерово, Россия
Россия, г. Кемерово, 650000, пр. Советский, 18. E-mail: mari-bakano@ya.ru

Аннотация

Рак легкого (РЛ) – распространенное онкологическое заболевание и ведущая причина смертности от рака во всем мире. Особенности метаболизма фолатов в организме могут влиять на процессы метилирования и репарации ДНК и играть важную роль в процессах канцерогенеза. **Целью исследования** стало обобщение имеющихся данных об ассоциации между полиморфными вариантами генов фолатного цикла (*MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)*) и риском РЛ у человека. **Материал и методы.** Поиск исследований проводился в базе данных PubMed, eLibrary.ru. В обзор включали оригинальные, рандомизированные исследования за период с 2003 по 2018 г. **Результаты.** Накоплено большое количество работ о роли гена *MTHFR C677T* у больных РЛ. Данные же по полиморфным вариантам *MTR A2756G* и *MTRR A66G* у больных РЛ весьма ограничены. Полиморфизмы *MTHFR C677T* и *MTRR A66G* значительно связаны с РЛ во многих исследованиях. Ассоциаций между геном *MTR A2756G* и РЛ пока получено не было, однако в злокачественной трансформации легкого зафиксирована значимость совместного действия *MTR 2756A > G* and *MTRR 66A > G*. Ряд факторов, таких как национальность, курение, пол, точный диагноз, могут оказывать влияние на результаты и выводы исследований о роли генов фолатного цикла у больных РЛ. **Заключение.** Дальнейшее изучение генетических полиморфизмов *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)* с учетом ген-средовых и ген-генных взаимодействий может объяснить индивидуальные различия риска РЛ.

Ключевые слова: рак легкого, полиморфизм генов фолатного цикла, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, ДНК, метаболизм, онкогенез.

POLYMORPHISM OF FOLATE METABOLISM GENES AND RISK OF LUNG CANCER

M.L. Bakanova, V.I. Minina, Ya.A. Savchenko, A.N. Glushkov

Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia
18, Sovetsky pr., 650000-Kemerovo, Russia. E-mail: mari-bakano@ya.ru

Abstract

Lung cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer mortality worldwide. Folate metabolism plays an important role in carcinogenesis through its involvement in the process of DNA methylation and repair. **The aim of our study** was to evaluate the relationship between *MTHFR C677T (rs1801133)*, *MTR A2756G (rs1805087)*, *MTRR A66G (rs1801394)* gene polymorphisms and lung cancer risk.

Material and Methods. A systematic literature search was conducted in the electronic databases PubMed, elibrary.ru in the time period between 2003 and 2018. **Results.** The *MTHFR* C677T and *MTRR* A66G gene polymorphisms were found to be significantly associated with lung cancer. No significant association between the *MTR* A2756G polymorphism and lung cancer risk was found. The variant alleles of *MTR* 2756A > G and *MTRR* 66A > G polymorphisms may have a joint effect on lung cancer risk. A number of factors, such as nationality, smoking, gender, and an accurate diagnosis can influence the results of studies on the role of genes involved in folate cycle in patients with lung cancer. **Conclusion.** Future studies are needed to consider gene-gene and gene-environment interactions in lung cancer. Further investigations on *MTHFR* C677T (*rs1801133*), *MTR* A2756G (*rs1805087*), *MTRR* A66G (*rs1801394*) polymorphisms and lung cancer susceptibility may provide a theoretical basis for lung cancer prevention.

Key words: lung cancer, genetic polymorphism of folate metabolism genes *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, DNA, metabolism, oncogenesis.

Введение

Рак легкого (РЛ) – распространенное онкологическое заболевание и ведущая причина смертности от рака во всем мире [1]. Несмотря на то, что курение является ведущей причиной РЛ, только у 20 % курильщиков развивается данное онкологическое заболевание [2], некурящие с семейной историей рака также имеют повышенный риск РЛ [3].

Широко распространенный полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) представляет собой мощный инструмент для исследования генетических особенностей онкологических заболеваний. В течение последних десяти лет GWAS определил общие локусы восприимчивости к РЛ, такие как, например, 5p15.33 (*TERT* / *CLPTMIL*), 6p21.33 (*BAT3* / *MSH5*), 15q25.1 (*CHRNA5* / *CHRNA3* / *CHRNA4*) [4–9].

Кроме того, по-прежнему активно используется «ген-кандидатный» подход для оценки вклада известных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в формирование риска РЛ. Исследования довольно многочисленны, противоречивы, своеобразны для каждой популяции. Обобщенные метаанализы подтверждают большое значение полиморфных вариантов генов, участвующих в системах репарации ДНК (*APEX1* rs1130409, rs1760944, *ATM* rs664677, *ERCC1* rs11615, *ERCC2* rs13181, *hOGG1* rs1052133), биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1* rs4646903, *CYP2E1* rs6413432), осуществляющих контроль клеточного цикла и апоптоза (*FGFR4* rs351855, *TERT* rs2736098, *TP53* rs1042522) [10].

В настоящее время активно ведется поиск новых значимых генетических маркеров, потенциально способных (исходя из их биологических функций) модифицировать индивидуальный риск рака легкого. Ряд авторов полагают перспективным проведение изучения генов фолатного цикла [11–19].

Многие эпидемиологические исследования свидетельствуют, что высокое потребление овощей и фруктов связано со снижением риска РЛ [20–23]. Фолат – один из элементов этих продуктов, особенности метаболизма которого в организме могут влиять на процессы репарации ДНК [24] и тем самым способствовать канцерогенезу легкого [25].

Ключевую роль в метаболизме фолатов играет ген метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), локализованный на хромосоме 1p36.3. Хорошо изученный полиморфный вариант *MTHFR* C677T (*rs1801133*) вызывает замену аланина на валин (*Ala222Val*) и снижает активность фермента на 65 % в гомозиготном варианте гена (*T/T*) и на 30 % в гетерозиготном (*C/T*) [26].

Вовлеченность *MTHFR* в процессы канцерогенеза может быть вызвана его участием в двух путях клеточного метаболизма. Один связан с многочисленными процессами метилирования, зависящими от S-аденозилметионина (SAM), а другой – через тимидилатсинтазу (thymidylate synthase (TS)), осуществляя синтез ДНК (рис. 1).

Низкая ферментативная активность *MTHFR* C677T может приводить к снижению метилирования гомоцистеина в метионин и, в свою очередь, уровня SAM, вызывая гипометилирование ДНК [26]. Избыточное накопление гомоцистеина нарушает деятельность клетки [28], а aberrантное метилирование ДНК является важным эпигенетическим механизмом подавления экспрессии генов в широком спектре опухолей человека [29]. Другой путь влияния *MTHFR* на онкогенез осуществляется через нарушение процесса синтеза ДНК. Низкий уровень субстрата *MTHFR* снижает уровень TS, приводя к ошибочной встройки dUMP вместо dTMP. Этот процесс может приводить к разрывам ДНК, снижает процессы репарации и повышает частоту хромосомных aberrаций. В литературе имеются работы по оценке уровня хромосомных повреждений у здоровых индивидуумов, имеющих низкоактивные генотипы *MTHFR* C677T. Зафиксировано статистически значимое превышение уровня дицентрических хромосом, хроматидных разрывов в клетках крови индивидуумов с вариантом *MTHFR* 677T [30–31].

На этапе метилирования гомоцистеина в метионин большую роль играют ферменты генов метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*). Полиморфные варианты данных генов также потенциально способны вносить свой вклад в риск формирования рака. Полиморфный вариант гена *MTR* A2756G (*rs1805087*), локализованного в хромосоме 1q43, вызывает замену

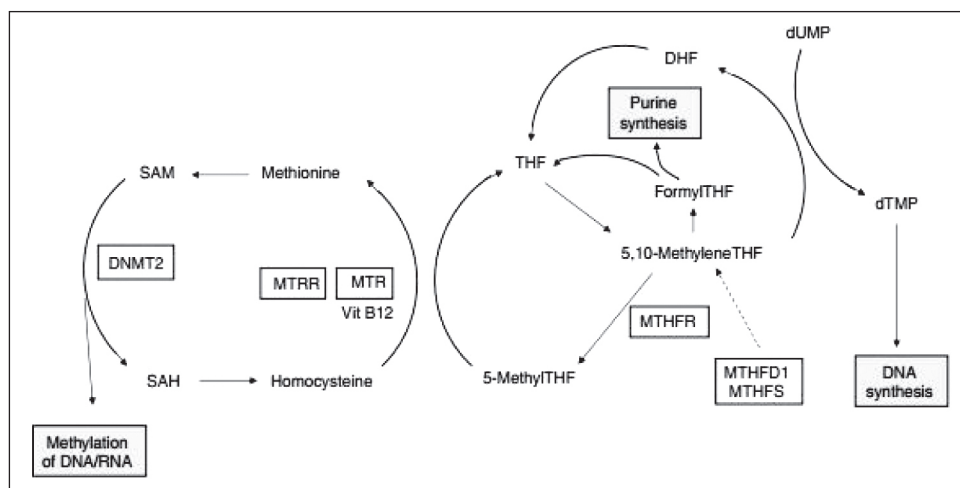


Рис. 1. Схематическое изображение одноуглеродного метаболизма [27]

аспарагиновой кислоты на глицин в 919 кодоне (*Asp919Gly*). Установлено, что аллель *2756G* повышает уровень метилирования ДНК и связан со снижением концентрации гомоцистеина в плазме [32]. Причем повышение уровня метилирования было установлено и для комбинации *MTR 2756GG/MTHFR 677CC* против *MTR 2756AA/MTHFR 677TT* ($p=0,0026$) [32]. Были обнаружены статистически значимые ассоциации между вариантами *MTR 2756A>G* и повышением риска колоректального рака [33], рака мочевого пузыря [34] и неходжкинской лимфомы [35]. Генетический полиморфизм гена *MTRR A66G (rs1801394)*, расположенного на хромосоме 5p15.2-15.3, связан с заменой изолейцина на метионин в 22 кодоне (*Ile22Met*). *MTRR 66G* способствует менее эффективному восстановлению активности MTR в процессах реметилиции гомоцистеина [36].

Таким образом, установлена значимая роль генов *MTRR*, *MTR* и *MTHFR* в процессах метилирования и синтеза ДНК, доказано их влияние на эффективность репарации ДНК и накопление повреждений хромосом, в связи с чем они потенциально способны модифицировать индивидуальную чувствительность организма человека к действию канцерогенов и увеличивать риск рака.

В связи с этим **целью исследования** явился анализ данных литературы, посвященных изучению роли генов фолатного цикла *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* в формировании и риске РЛ.

Материал и методы

В обзор включали оригинальные, рандомизированные исследования за период с 2003 по 2018 г., работы, в которых объектом исследования стали мужчины и женщины, больные РЛ различных форм, принадлежащие к различным популяциям и этносам мира, а также статьи, посвященные анализу следующих полиморфных маркеров: *C677T* — гена *MTHFR*, *A2756G* — гена *MTR*, *A66G* — гена *MTRR*.

Поиск исследований проводился в базе данных PubMed с использованием стратегии поиска, принятой в организации Кокрановского Сотрудничества с использованием запросов по темам: lung cancer, *MTHFR* and lung cancer, *MTR* and lung cancer, *MTRR* and lung cancer, polymorphism in folate metabolic genes and lung cancer. Кроме того, проводился поиск с использованием данных научной электронной библиотеки elibrary.ru.

В результате поиска по ключевым словам в базе данных было найдено 131 исследование, в базе данных научной электронной библиотеки elibrary.ru было найдено 153 исследования. Работы, которые не соответствовали критериям включения в обзор, исключались. Из обзора были также исключены зарубежные работы, полный текст которых был опубликован не на английском языке. После проведенного отбора в обзор были включены 35 работ: 24 экспериментальных (в том числе 22 зарубежных и 2 отечественных) и проанализировано 11 зарубежных обзоров.

Результаты и обсуждение

Взаимосвязь полиморфизма гена *MTHFR C677T* и риска РЛ широко изучается. Исследователи выявляют повышенный [11–12, 14–18] или пониженный [26, 37–40] риск развития РЛ у носителей минорных вариантов гена *MTHFR C677T*, есть работы, где ассоциации не обнаруживаются [41–47]. Проведенные метаанализы обобщили полученные ранее результаты и установили риски РЛ для низкоактивных генотипов независимо от популяции (таблица) [48–51]. Ряд авторов, отмечают риск для азиатов, но не для европеоидов [52–55]. В то же время X. Wang et al. не обнаружили ассоциации *MTHFR 677TT* и РЛ у жителей Северного Китая [57].

Интересно также то, что повышенный риск для генотипа *T/T* отмечен у больных РЛ из Центральной Европы моложе 50 лет ($OR=1,92$, 95 % $CI=1,12-3,29$) [14] и пониженный риск у больных жителей Китая моложе 60 лет ($OR=0,53$, 95 %

Таблица

Показатели риска (OR) РЛ для гомозиготной модели гена *MTHFR* C677T (T/T против C/C) в различных популяциях по результатам проведенных метаанализов

Автор, год	Популяция	Кол-во человек		OR (95 % CI), p
		РЛ	Контроль	
Mao, 2008	Bce			1,16 (1,03–1,31), p=0,0009
	Asian	5 111	6 415	1,27 (1,02–1,58), p=0,005
	European			1,12 (0,96–1,29), p=0,01
Boccia et al., 2009	Bce			1,22 (0,95–1,55), p=0,003
	Asian	5 274	7 435	1,26 (0,70–2,50), p=0,005
	European			1,15 (0,88–1,52), p=0,03
Hou et al., 2012	Bce			1,12 (0,93–1,35), p=0,000
	Asian	10 453	10 843	1,10 (0,85–1,43), p=0,000
	European			1,16 (0,86–1,57), p=0,021
Zhang et al., 2012	Bce			1,17 (0,97–1,42), p=0,000
	Asian	10 753	11 275	1,20 (0,92–1,57), p=0,000
	European			1,13 (0,83–1,55), p=0,030
Zhang et al., 2013	East Asian	7 409	6 331	1,44 (0,86–2,39), p=0,00001
Liu et al., 2013	Bce			1,26 (1,05–1,50), p=0,011
	Asian	11 653	12 032	1,31 (1,01–1,71), p=0,045
	European			1,16 (0,91–1,49), p=0,224
Liu et al., 2014	North China	2 487	3 228	1,67 (1,33–2,10), p=0,000
Rai et al., 2014	Asian	9 468	9 078	1,25 (1,01–1,30), p=0,03
	Bce			1,35 (0,99–1,83), p=0,002
	Han China			1,43 (0,77–2,67), p=0,004
Wang et al., 2015	South China	2 487	3 228	1,20 (0,77–1,89), p=0,007
	North China			1,67 (1,33–2,10), p=0,615
	Bce			1,20 (1,04–1,39), p<0,001
Xie et al., 2015	Asian	150 086	200 699	1,14 (0,95–1,38), p=0,053
	European			1,518 (1,220–1,890), p<0,001
	Bce			1,722 (1,271–2,334), p<0,001
Yang et al., 2016	Asian	12 324	12 522	1,170 (0,859–1,593), p=0,319
	European			

CI=0,28–1,00) [40]. При анализе РЛ с учетом гистологического типа опухоли легкого была найдена положительная ассоциация генотипа *T/T* с немелкоклеточным РЛ (НМРЛ) у обследованных из Турции (OR=3,00, 95 % CI=0,31–70,96; $\chi^2=4,001$) [17]; в метаанализе европеоидов и азиатов (OR=1,24, 95 % CI=1,09–1,41) [50], а в восточноазиатской популяции установлен риск генотипа *T/T* против *C/C*+*C/T* для плоскоклеточного РЛ (OR=1,53, 95 % CI=1,09–2,14, p=0,01) [58].

В литературе имеются несколько исследований, оценивающих связь *MTHFR* C677T и РЛ с учетом полового диморфизма. Выявили отрицательную ассоциацию *T/T* генотипа с риском РЛ у белых нелатиноамериканских (non-Hispanic Whites) женщин США (OR=0,60, 95 % CI=0,40–0,92) [59], у китайских женщин (OR=0,53, 95 % CI=0,30–0,94) [40]. S. Arslan et al. установили OR=3,05, 95 % CI=0,52–10,68 для этого же генотипа у турецких больных РЛ мужчин [17]. Y. Zhang et al., обобщив результаты, получили OR=0,63, 95 % CI=0,41–0,95; p=0,03 для *T/T* у европейских женщин, а у европейских мужчин значимых ассоциаций получено не было [51].

Курение является важным фактором риска РЛ, и некоторые работы по изучению взаимосвязи

MTHFR C677T и РЛ учитывают статус курения. Не было выявлено влияния курения на ассоциацию между вариантами *MTHFR* C677T и РЛ в метаанализе восточноазиатской популяции [58], у больных РЛ жителей Турции [43], Иордании [44]. Метаанализ, объединивший исследования больных РЛ Турции, Тайваня, Китая, белых США (non-Hispanic Whites), установил снижение риска РЛ для генотипа *T/T* у когда-либо куривших (OR=0,74, 95 % CI=0,55–0,99; p=0,04) [51]. Исследование С. Kiyohara et al. показало существование высоких рисков для генотипа *T/T* у курящих японцев, больных РЛ (OR=6,16, 95 % CI=3,48–10,9) [18].

Наиболее точно оценить взаимосвязь между активным курением у больных РЛ и *MTHFR* C677T поможет такой показатель, как индекс курения. Уже есть работы, где влияния *MTHFR* C677T у курящих оценивается с учетом индекса курения. Так, значительное снижение риска плоскоклеточной/мелкоклеточной карциномы легкого было обнаружено у курящих с индексом курения $40 \geq \text{pack-years}$ для аллеля *MTHFR* 677T (p=0,035), а у носителей *T/T* генотипа гена *MTHFR* (OR=0,50, 95 % CI=0,20–1,29, p=0,179) [38].

Употребление алкоголя – другая привычка, которая может оказывать влияние на риск РЛ. Об-

наружены ассоциации между *MTHFR* 677TT и РЛ у чрезмерно употребляющих алкоголь (OR=3,09, 95 % CI=1,64–5,81) [18]. По данным Т. Suzuki et al., *MTHFR* 677TT был связан с уменьшением риска плоскоклеточной/мелкоклеточной карциномы легкого среди чрезмерно употребляющих алкоголь (OR=0,17, 95 % CI=0,03–0,98, $p=0,041$) [38].

Известна возможность влияния нарушений фолатного цикла на структурную целостность хромосом и возрастание частоты aberrаций хромосом в условиях канцерогенных воздействий среды [30]. Нашими пилотными исследованиями было установлено, что у больных РЛ, обладающих *MTHFR* T/T и *MTHFR* C/T вариантами гена, регистрировалась наиболее высокая частота aberrаций хромосомного типа [31].

Исследования, проведенные ранее о связи между геном *MTR* A2756G и РЛ, немногочисленны и пока не показали статистически значимых ассоциаций [13, 14, 19, 26, 27, 38, 42, 45, 46, 47]. Исследования полиморфных вариантов генов *MTHFR* 677C>T (*Ala222Val*); *MTR*: 2756 A>G (*Asp919Glu*); *MTRR*: 66 A>G (*Ile22Met*) у больных РЛ из России не выявили различий в частоте встречаемости всех изученных генетических полиморфизмов [45]. Очень мало информации и о влиянии *MTRR* A66G на риск РЛ [13, 19, 38, 45, 46, 60]. Повышенный риск для GG генотипа против AA генотипа был установлен у больных РЛ белых США (OR=1,39, 95 % CI=1,08–1,78) [13] и у жителей Турции (OR=2,284, 95 % CI=1,013–5,151, $p=0,042$) [19]. Кроме того, риск РЛ выше среди бывших курильщиков с *MTRR*66AG/GG, чем с *MTRR*66AA генотип [13], и у курильщиков, несущих аллель *MTRR* 66G [17].

Поскольку гены *MTR* и *MTRR* участвуют в реметилировании гомоцистеина в тандеме, то можно предположить значимость совместного действия этих двух генов в злокачественной трансформации

легкого. В литературе есть работа, отмечающая возрастание риска РЛ при оценке взаимосвязи между полиморфизмами *MTR* 2756A>G и *MTRR* 66A>G. При комбинации генотипов *MTR* 2756AG/*MTRR* 66AA – OR=1,29 (0,98–1,69), а для *MTR* 2756AG/*MTRR* 66AG – OR=1,36 (1,04–1,77) [13].

Кроме того, ассоциации генов фолатного цикла с риском РЛ могут модулироваться потреблением фолатов, витаминов (B₆ и B₁₂). По данным Q. Shi et al., генотип *MTHFR* 677TT был связан с более высоким риском РЛ у женщин с низким содержанием витаминов B₆, B₁₂. Аллель *MTRR* 66G увеличивал риск РЛ у лиц, с низким потреблением фолатов [13].

В целом необходимо отметить, что данные по полиморфным вариантам *MTR* A2756G и *MTRR* A66G у больных РЛ весьма ограничены. В России подобные исследования практически не проводились. Данная ситуация обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли вариантов *MTR* A2756G и *MTRR* A66G в канцерогенезе легкого.

Заключение

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, полиморфный вариант *MTHFR* C677T связан с риском РЛ во многих исследованиях. Ряд факторов, таких как этническая принадлежность, размер выборки, привычки, пол и др., могут оказывать влияние на результаты и выводы таких работ. Важно отметить, что в таких исследованиях практически не изученной оказалась роль межгенных взаимодействий между локусами *MTHFR* и *MTR* A2756G, *MTRR* A66G на фоне известного потребления фолатов, витаминов (в первую очередь B₆ и B₁₂) с детальным учетом возможного влияния вредных привычек (статуса, индекса курения, употребления алкоголя). Изучение генетических полиморфизмов с учетом ген-средовых и ген-генных взаимодействий может объяснить индивидуальные различия риска рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА/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 (5): 359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004; 83: 166–167.
3. Brownson R.C., Alavanja M.C., Caporaso N., Berger E., Chang J.C. Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 256–263.
4. Wang Y., Broderick P., Webb E., Wu X., Vijayakrishnan J., Matakidou A., Qureshi M., Dong Q., Gu X., Chen W.V., Spitz M.R., Eisen T., Amos C.I., Houlston R.S. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet*. 2008 Dec; 40 (12): 1407–9. doi: 10.1038/ng.273.
5. Broderick P., Wang Y., Vijayakrishnan J., Matakidou A., Spitz M.R., Eisen T., Amos C.I., Houlston R.S. Deciphering the impact of common genetic variation on lung cancer risk: a genome-wide association study. *Cancer Res*. 2009 Aug 15; 69 (16): 6633–41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0680.
6. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Chen C., Goodman G., Field J.K., Liloglou T., Xinarianos G., Cassidy A., McLaughlin J., Liu G., Narod S., Krokan H.E., Skorpén F., Elvestad M.B., Hveem K., Vatten L.,

- Linseisen J., Clavel-Chapelon F., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Lund E., Martinez C., Bingham S., Rasmuson T., Hainaut P., Riboli E., Ahrens W., Benhamou S., Lagiou P., Trichopoulos D., Holcátová I., Merletti F., Kjaerheim K., Agudo A., Macfarlane G., Talamini R., Simonato L., Lowry R., Conway D.I., Znaor A., Healy C., Zelenika D., Boland A., Delapine M., Foglio M., Lechner D., Matsuda F., Blanche H., Gut I., Heath S., Lathrop M., Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452: 633–637. doi: 10.1038/nature06885.
7. Wu C., Hu Z., Yu D., Huang L., Jin G., Liang J., Guo H., Tan W., Zhang M., Qian J., Lu D., Wu T., Lin D., Shen H. Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations. *Cancer Res*. 2009; 69: 5065–5072. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0081.
8. Shiraishi K., Kunitoh H., Daigo Y., Takahashi A., Goto K., Sakamoto H., Ohnami S., Shimada Y., Ashikawa K., Saito A., Watanabe S., Tsuta K., Kamatani N., Yoshida T., Nakamura Y., Yokota J., Kubo M., Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nat. Genet*. 2012; 44: 900–903. doi: 10.1038/ng.2353.
9. Yoon K.A., Park J.H., Han J., Park S., Lee G.K., Han J.Y., Zo J.I., Kim J., Lee J.E., Takahashi A., Kubo M., Nakamura Y., Lee J.S. A genome-wide association study reveals susceptibility variants for non-small cell lung cancer in the Korean population. *Hum Mol Genet*. 2010 Dec 15; 19 (24): 4948–54. doi: 10.1093/hmg/ddq421.

10. Wang M., Liu H., Liu Z., Yi X., Bickeboller H., Hung R.J., Brennan P., Landi M.T., Caporaso N., Christiani D.C., Doherty J.A., TRICL Research Team, Amos C.I., Wei Q. Genetic variant in DNA repair gene GTF2H4 is associated with lung cancer risk: a large-scale analysis of six published GWAS datasets in the TRICL consortium. *Carcinogenesis*. 2016 Sep; 37 (9): 888–896. doi: 10.1093/carcin/bgw070.
11. Siemianowicz K., Gminski J., Garczorz W., Slabiak N., Goss M., Machalski M., Magiera-Molendowska H. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms in patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2003; 10 (5): 1341–4.
12. Shen M., Rothman N., Berndt S.I., He X., Yeager M., Welch R., Chanock S., Caporaso N., Lan Q. Polymorphisms in folate metabolic genes and lung cancer risk in Xuan Wei, China. *Lung Cancer*. 2005 Sep; 49 (3): 299–309. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.04.002.
13. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R., Wei Q. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of lung cancer: a case-control analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Aug; 15 (8): 547–55.
14. Hung R.J., Hashibe M., McKay J., Gaborieau V., Szeszenia-Dabrowska N., Zaridze D., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates I., Foretova L., Janout V., Bencko V., Chabrier A., Moullan N., Canzian F., Hall J., Boffetta P., Brennan P. Folate-related genes and the risk of tobacco-related cancers in Central Europe. *Carcinogenesis*. 2007 Jun; 28 (6): 1334–1340. doi: 10.1093/carcin/bgm067.
15. Vineis P., Veglia F., Garte S., Malaveille C., Matullo G., Dunning A., Peluso M., Airoldi L., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Clavel-Chapelon F., Linseisen J.P., Kaaks R., Boeing H., Trichopoulos A., Palli D., Crosignani P., Tumino R., Panico S., Bueno-De-Mesquita H.B., Peeters P.H., Lund E., Gonzalez C.A., Martinez C., Dorronsoro M., Barricarte A., Navarro C., Quiros J.R., Berglund G., Jarvholm B., Day N.E., Key T.J., Saracci R., Riboli E., Autrup H. Genetic susceptibility according to three metabolic pathways in cancers of the lung and bladder and in myeloid leukemias in nonsmokers. *Ann Oncol*. 2007 Jul; 18 (7): 1230–42. doi: 10.1093/annonc/mdm109.
16. Cheng Z., Wang W., Dai L.L., Kang Y. MTHFR C677T polymorphism association with lung cancer risk in Henan province: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13 (6): 2491–2494.
17. Arslan S., Karadayi S., Yildirim M.E., Ozdemir O., Akkurt I. The association between methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and lung cancer risk. *Mol Biol Rep*. 2011; 38 (2): 991–6. doi: 10.1007/s11033-010-0194-z.
18. Kiyohara C., Horiuchi T., Takayama K., Nakanishi Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and interaction with smoking and alcohol consumption in lung cancer risk: a case-control study in a Japanese population. *BMC Cancer*. 2011 Oct 25; 11: 459. doi: 10.1186/1471-2407-11-459.
19. Aksoy-Sagirli P., Erdenay A., Kaytan-Saglam E., Kizir A. Association of Three Single Nucleotide Polymorphisms in MTR and MTRR Genes with Lung Cancer in a Turkish Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017; 21 (7): 428–432. doi: 10.1089/gtmb.2017.0062.
20. Goldbohm R.A., Voorrips L.E. Epidemiology of nutrition and lung cancer. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2000; 4: 23–35.
21. Brennan P., Fortes C., Butler J., Agudo A., Benhamou S., Darby S., Gerken M., Jökel K.H., Kreuzer M., Mallone S., Nyberg F., Pohlmann H., Ferro G., Boffetta P. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 49–58.
22. Männistö S., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Albanes D., Anderson K., van den Brandt P.A., Cerhan J.R., Colditz G., Feskens D., Freudenheim J.L., Giovannucci E., Goldbohm R.A., Graham S., Miller A.B., Rohan T.E., Virtamo J., Willett W.C., Hunter D.J. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 40–48.
23. Darby S., Whitley E., Doll R., Key T., Silcocks P. Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England. *Br J Cancer*. 2001; 84: 728–735. doi: 10.1054/bjoc.2000.1668.
24. Wei Q., Shen H., Wang L.E., Duphorne C.M., Pillow P.C., Guo Z., Qiao Y., Spitz M.R. Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 963–969.
25. Wei Q., Cheng L., Amos C.I., Wang L.E., Guo Z., Hong W.K., Spitz M.R. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1764–1772.
26. Cui L.H., Shin M.H., Kim H.N., Song H.R., Piao J.M., Kweon S.S., Choi J.S., Yun W.J., Kim Y.C., Oh I.J., Kim K.S. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with lung cancer in a Korean population. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 28. doi: 10.1186/1471-2350-12-28.
27. Matakidou A., El Galta R., Rudd M.F., Webb E.L., Bridle H., Eisen T., Houlston R.S. Prognostic significance of folate metabolism polymorphisms for lung cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97 (2): 247–252.
28. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V., McMaster D., Yarnell J.W., Young I.S., Peng K., Shane B., Evans A.E., Whitehead A.S. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999 Nov; 17 (4): 298–309.
29. Ma J., Stampfer M.J., Christensen B., Giovannucci E., Hunter D.J., Chen J., Willett W.C., Selhub J., Hennekens C.H., Gravel R., Rozen R. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocyst(e)ine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Sep; 8 (9): 825–829.
30. Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Севостьянова Н.В., Фрейдлин М.Б., Пузырев В.П., Коломиец С.А., Черемисина О.В., Неруш Е.В., Тен И.А. Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легких. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004; 24 (1): 60–62. [Dmitrieva A.I., Novitski V.V., Sevostjanova N.V., Freidin M.B., Puzrev V.P., Kolomiets S.A., Cheremina O.V., Nerush E.V., Ten L.A. Study of polymorphism of GSTT1 and GSTM1 genes in lung cancer patients. *Herald of Siberian Branch of Russian Academy Medical Sciences*. 2004; 24 (1): 60–62. (in Russian)].
31. Баканова М.Л., Соболева О.А., Минина В.И., Савченко Я.А., Рыжкова А.В., Тутов П.А., Тутов В.А., Боярских У.А., Воронина Е.Н., Глушкова А.Н. Вклад полиморфных вариантов генов фолатного цикла в цитогенетическую нестабильность клеток крови больных раком легкого. *Медицинская генетика*. 2017; 16 (3): 12–19. [Bakanova M.L., Soboleva O.A., Minina V.I., Savchenko Y.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Titov V.A., Boyarskih U.A., Voronina E.N., Glushkov A.N. Association of polymorphism of folate metabolism genes and chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients. *Medical Genetics*. 2017; 16 (3): 12–19. (in Russian)].
32. Weiner A.S., Boyarskih U.A., Voronina E.N., Mishukova O.V., Filipenko M.L. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G polymorphisms influence on leukocyte genomic DNA methylation level. *Gene*. 2014 Jan 1; 533 (1): 168–72. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.098.
33. Henao O.L., Piyathilake C.J., Waterbor J.W., Funkhouser E., Johanning G.L., Heimbürger D.C., Partridge E.E. Women with polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase (MS) are less likely to have cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or 3. *Int J Cancer*. 2005; 113: 991–997. doi: 10.1002/ijc.20695.
34. Lin J., Spitz M.R., Wang Y., Schabath M.B., Gorlov I.P., Hernandez L.M., Pillow P.C., Grossman H.B., Wu X. Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study. *Carcinogenesis*. 2004; 25: 1639–47. doi: 10.1093/carcin/bgh175.
35. Skibola C.F., Forrest M.S., Coppé F., Agana L., Hubbard A., Smith M.T., Bracci P.M., Holly E.A. Polymorphisms and haplotypes in folate-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004; 104: 2155–2162. doi: 10.1182/blood-2004-02-0557.
36. Olteanu H., Munson T., Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry*. 2002; 41: 13378–85.
37. Jeng Y.L., Wu M.H., Huang H.B., Lin W.Y., You S.L., Chu T.Y., Chen C.J., Sun C.A. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism and lung cancer risk in a Chinese population. *Anticancer Res*. 2003 Nov-Dec; 23 (6D): 5149–5152.
38. Suzuki T., Matsuo K., Hiraki A., Saito T., Sato S., Yatabe Y., Mitsudomi T., Hida T., Ueda R., Tajima K. Impact of one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case control study. *Carcinogenesis*. 2007; 28 (8): 1718–1725. doi: 10.1093/carcin/bgm104.
39. Liu C.S., Tsai C.W., Hsia T.C., Wang R.F., Liu C.J., Hang L.W., Chiang S.Y., Wang C.H., Tsai R.Y., Lin C.C., Bau D.T. Interaction of methylenetetrahydrofolate reductase genotype and smoking habit in Taiwanese lung cancer patients. *Cancer Genom Proteom*. 2009; 6 (6): 325–329.
40. Ding H., Wang Y., Chen Y., Liu C., Qiu H., Kang M., Tang W. Methylenetetrahydrofolate reductase tagging polymorphisms are associated with risk of non-small cell lung cancer in eastern Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017; 8 (66): 110326–110336. doi: 10.18632/oncotarget.22887.
41. Heijmans B.T., Boer J.M., Suchiman H.E., Cornelisse C.J., Westendorp R.G., Kromhout D., Feskens E.J., Slagboom P.E. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res*. 2003 Mar 15; 63 (6): 1249–1253.
42. Liu H., Jin G., Wang H., Wu W., Liu Y., Qian J., Fan W., Ma H., Miao R., Hu Z., Sun W., Wang Y., Jin L., Wei Q., Shen H., Huang W., Lu D. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population. *Lung Cancer*. 2008; 61 (1): 21–29. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.12.001.

43. Yilmaz M., Kacan T., Sari I., Kilickap S. Lack of association between the MTHFR C677T polymorphism and lung cancer in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (15): 6333–6337.
44. Al-Motassem Y., Shomaf M., Said I., Berger S., Ababneh N., Diab O., Obeidat N., Awidi A. Allele and Genotype Frequencies of the Polymorphic Methylenetetrahydrofolate Reductase and Lung Cancer in the Jordanian Population: a Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (8): 3101–3109.
45. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В., Шилова Ю.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака лёгкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22 (4): 203–208. [Shilova A.N., Shkoda O.S., Lomivorotov V.V., Shilova J.N. Association of the folate metabolism genes with the risk for lung, prostate, breast and uterine cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2017; 22 (4): 203–208. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208.
46. Durda K., Kąklewski K., Gupta S., Szydlowski M., Baszuk P., Jaworska-Bieniek K., Sukiennicki G., Kaczmarek K., Waloszczyk P., Narod S., Lubiński J., Jakubowska A. Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One.* 2017 May 11; 12 (5): e0177441. doi: 10.1371/journal.pone.0177441.
47. Pérez-Ramírez C., Cañadas-Garre M., Alnatsha A., Villar E., Delgado J.R., Calleja-Hernández M.A., Faus-Dáder M.J. Impact of DNA repair, folate and glutathione gene polymorphisms on risk of non small cell lung cancer. *Pathol Res Pract.* 2018 Jan; 214 (1): 44–52. doi: 10.1016/j.prp.2017.11.015.
48. Mao R., Fan Y., Jin Y., Bai J., Fu S. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and lung cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2008; 53 (4): 340–348. doi: 10.1007/s10038-008-0262-6.
49. Boccia S., Boffetta P., Brennan P., Ricciardi G., Gianfagna F., Matsuo K., van Duyn C.M., Hung R.J. Meta-analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett.* 2009 Jan 8; 273 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.canlet.2008.07.026.
50. Hou X.H., Huang Y.M., Mi Y.Y. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and lung cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 2025–2029.
51. Zhang Y., Chen G.Q., Ji Y., Huang B., Shen W.S., Deng L.C., Xi L., Cao X.M. Quantitative assessment of the effect of MTHFR polymorphisms on the risk of lung carcinoma. *Mol Biol Rep.* 2012 May; 39 (5): 6203–6211. doi: 10.1007/s11033-011-1439-1.
52. Liu Z.B., Wang L.P., Shu J., Jin C., Lou Z.X. Methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype might be associated with an increased lung cancer risk in Asians. *Gene.* 2013; 515 (1): 214–219. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.036.
53. Liu N.B., Li J., Qi J.F., Zhang Z.Z., Wu X., Zhang H. Methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype may be associated with an increased lung cancer risk in North China: an updated meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014 Dec 29; 20: 2817–23. doi: 10.12659/MSM.892050.
54. Rai V. Folate pathway gene MTHFR C677T polymorphism and risk of lung cancer in Asian populations. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (21): 9259–9264.
55. Yang Y., Yang L.J., Deng M.Z., Luo Y.Y., Wu S., Xiong L., Wang D., Liu Y., Liu H. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and risk of lung cancer: a comprehensive evaluation. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15027615.
56. Xie S.Z., Liu Z.Z., Yu J.H., Liu L., Wang W., Xie D.L., Qin J.B. Association between the MTHFR C677T polymorphism and risk of cancer: evidence from 446 case-control studies. *Tumour Biol.* 2015 Nov; 36 (11): 8953–72. doi: 10.1007/s13277-015-3648-z.
57. Wang X., Yue K., Hao L. Meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and lung cancer risk in Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan 15; 8 (1): 1521–1525.
58. Zhang X.D., Li Y.T., Yang S.Y., Li W. Meta-analysis on MTHFR polymorphism and lung cancer susceptibility in East Asian populations. *Biomed Rep.* 2013; 1 (3): 440–446. doi: 10.3892/br.2013.68.
59. Shi Q., Zhang Z., Li G., Pillow P.C., Hernandez L.M., Spitz M.R., Wei Q. Sex differences in risk of lung cancer associated with methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (6): 1477–84. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0905.
60. Piskac-Collier A.L., Monroy C., Lopez M.S., Cortes A., Etzel C.J., Greisinger A.J., Spitz M.R., El-Zein R.A. Variants in folate pathway genes as modulators of genetic instability and lung cancer risk. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Jan; 50 (1): 1–12. doi: 10.1002/gcc.20826.

Поступила/Received 09.08.18
Принята в печать/Accepted 12.12.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баканова Марина Леонидовна, младший научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). E-mail: mari-bakano@ya.ru. SPIN-код: 3049-1531. Researcher ID (WOS): K4069-2017. Author ID (Scopus): 43661146700. ORCID: 0000-0002-1238-2427.

Минина Варвара Ивановна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5153-8594. Researcher ID (WOS): E-2147-2015. Author ID (Scopus): 6603279179. ORCID: 0000-0003-3485-9123.

Савченко Яна Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3783-7268. Researcher ID (WOS): K-6233-2017. Author ID (Scopus): 57016525100. ORCID: 0000-0003-0754-306X.

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии человека, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 9536-8530. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. Author ID (Scopus): 7006323832.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 0352-2016-001.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina L. Bakanova, Junior Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). E-mail: mari-bakano@ya.ru. Researcher ID (WOS): K4069-2017. Author ID (Scopus): 43661146700. ORCID: 0000-0002-1238-2427.

Varvara I. Minina, DSc, Principal Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). ORCID: 0000-0003-3485-9123. Researcher ID (WOS): E-2147-2015. Author ID (Scopus): 6603279179.

Yana A. Savchenko, PhD, Senior Researcher, Cytogenetic Laboratory, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): K-6233-2017. Author ID (Scopus): 57016525100. ORCID: 0000-0003-0754-306X.

Andrew N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Director of the Institute of Human Ecology Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia). Researcher ID (WOS): Q-5985-2016. Author ID (Scopus): 7006323832.

Funding

The study was carried out in the framework of the State Program № 0352-2016-001.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: какова клиническая и прогностическая роль? Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 78–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82.
For citation: Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Assessment of the receptor status in primary breast cancer with synchronous locoregional metastases: prognostic and clinical role. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 78–82. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82.

ОЦЕНКА РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СИНХРОННЫХ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ: ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ?

О.О. Гордеева¹, Л.Г. Жукова², И.В. Колядина¹, И.П. Ганьшина¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва, Россия¹
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: gordeeva.md@yandex.ru¹
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия²
Россия, г. Москва, 111123, Шоссе Энтузиастов, 86²

Аннотация

Введение. Решающую роль в выборе тактики лечения рака молочной железы играет определение рецепторного статуса опухоли. В настоящий момент в большинстве ситуаций клиницисты ограничиваются определением уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 только в первичной опухоли даже при наличии регионарных метастазов. **Целью исследования** было представление актуального обзора имеющихся данных по гетерогенности первичной опухоли и регионарных метастазов по рецепторам эстрогена, прогестерона и HER2/neu при местнораспространённом раке молочной железы. **Материал и методы.** Проведен поиск литературы в научных агрегаторах (PubMed, MedLine и др.). Поисковый запрос включал в себя следующие ключевые слова: «discordance», «breast cancer», «locally advanced», «regional lymph nodes», «ER», «PR», «HER2». Из полученных статей были выбраны наиболее релевантные и включены в настоящий обзор. **Результаты.** В статье представлен обзор работ, посвященных вопросу оценки клинической и прогностической роли гетерогенности рецепторного статуса первичной опухоли и синхронных регионарных метастазов, а также влиянию выявленной дискордантности на тактику лечения. **Заключение.** Данные о частоте дискордантности по рецепторному статусу первичной опухоли и регионарных метастазов и ее влиянии на дальнейший прогноз при раке молочной железы пока противоречивы. Тем не менее сам факт наличия такой гетерогенности позволяет предположить, что часть больных с наличием пораженных лимфоузлов будет иметь существенную пользу от определения статуса стероидных гормонов и HER2 не только в первичной опухоли, но и в лимфоузлах, поскольку откроет новые возможности для последующей таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, гетерогенность, метастазирование, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, HER2, гормоны половых желез, выживаемость.

ASSESSMENT OF THE RECEPTOR STATUS IN PRIMARY BREAST CANCER WITH SYNCHRONOUS LOCOREGIONAL METASTASES: PROGNOSTIC AND CLINICAL ROLE?

O.O. Gordeeva¹, L.G. Zhukova², I.V. Kolyadina¹, I.P. Ganshina¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: gordeeva.md@yandex.ru¹
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia²
86, Shosse Entuziastov, 111123-Moscow, Russia²

Abstract

Background. Assessment of hormone receptor status plays a crucial role in treatment of patients with breast cancer. Currently, clinicians are limited to determining the expression status of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2 only in primary breast cancer tissues, even in the presence of regional metastases. **The purpose of the study** was to review available data on heterogeneity of ER, PR and HER2/neu expressions in primary breast cancer and regional metastases. **Material and Methods.** We analyzed publications available from Pubmed, Medline etc. using the keywords «discordance», «breast cancer», «locally advanced», «regional lymph nodes», «ER», «PR», and «HER2». **Results.** The clinical and prognostic role in assessing the heterogeneity of the receptor status of primary tumors and synchronous regional metastases, as well as the effect of detected discordance on treatment tactics was assessed. **Conclusion.** Data on the frequency of discordance in hormone receptor status between primary and metastatic breast cancer tumors and its effect on the further prognosis in breast cancer are still contradictory. However, the fact of the presence of such heterogeneity suggests that some patients with affected lymph nodes will have significant benefits from determining the status of steroid hormones and HER2 not only in the primary tumor, but also in the lymph nodes, since it will open up new opportunities for subsequent targeted therapy.

Key words: breast cancer, metastasis, estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, sex hormone, survival.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин [1]. Прогноз заболевания определяется возрастом пациентки, степенью распространенности процесса, морфологическими характеристиками и, прежде всего, биологическими характеристиками опухоли (ее рецепторным статусом) [2].

Помимо влияния на прогноз, определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2 и Ki67 играет решающую роль в определении тактики лечения пациенток с РМЖ. Так, наличие люминального подтипа (экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона) подразумевает назначение эндокринотерапии на том или ином этапе лечения, HER2+ статус опухоли позволяет использовать широко представленную на данный момент группу анти-HER2 агентов, а трижды негативный подтип на данный момент не имеет зарегистрированной альтернативы химиотерапии [3–7].

Традиционно в рутинной практике для оценки рецепторного статуса при неметастатическом раке молочной железы проводится иммуногистохимическое исследование либо самой первичной опухоли, либо ее регионарных метастазов (при отсутствии первичного опухолевого очага в ткани молочной железы). Между тем комплексная оценка рецепторного статуса и первичной опухоли, и синхронных регионарных метастазов могла бы стать «ключом» в оценке гетерогенности опухолевого пула и предположить причины недостаточной эффективности выбранной системной терапии (адьювантной и неадьювантной), а в дальнейшем и объяснить возможные причины прогрессирования опухолевого процесса [8].

В мировой литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных оценке дискор-

дантности (несовпадения) между рецепторным статусом первичной карциномы молочной железы и ее регионарными метастазами, однако результаты исследований достаточно противоречивы. Одни авторы показывают полное соответствие биологических характеристик первичной опухоли и метастатических лимфоузлов; другие же исследования демонстрируют существенные различия в рецепторном статусе, включая и появление новых таргетных мишеней в пораженных лимфоузлах (гиперэкспрессии HER2 или гормонопозитивного статуса) [9–19].

Результаты одного из первых анализов, проведенных на эту тему, были опубликованы Aitken et al. в 2009 г. [9]. Авторами была оценена дискордантность рецепторного статуса первичной карциномы молочной железы и синхронных регионарных метастазов у 385 пациенток, весь морфологический материал был получен на этапе проведения оперативного вмешательства. В этой работе дискордантность по ER составила 28,3 %, причем в 10,3 % случаев при первичной гормононегативной карциноме были выявлены гормонопозитивные регионарные метастазы; обратная ситуация («потеря» гормонопозитивного статуса при регионарном метастазировании) отмечена у 18 % пациенток. В 23,4 % случаев образцы первичной опухоли и синхронного метастаза в лимфоузле не совпадали по PR: большая часть из этого числа меняла позитивный статус экспрессии на негативный – 14,6 % против 8,8 %. Менее вариабельной оказалась экспрессия HER2, различия были зафиксированы в 8,9 % случаев, причем в 7,4 % в регионарном метастазе был обнаружен HER2+ статус при негативном статусе первичной опухоли и только в 1,5 % случаев имела место обратная ситуация [9].

В 2015 году группой китайских онкологов были представлены данные об оценке статуса рецепторов ER, PR, HER2 и Ki67 в первичной опухоли

и регионарных метастазах у 54 больных раком молочной железы [10]. Авторы отметили, что ER+ статус был выявлен в 63 % случаев в первичной опухоли и в 42,6 % случаев в регионарных метастазах; причем в 24,1 % случаев пациентки имели ER+ первичную опухоль при гормононегативных аксиллярных метастазах, в 3,7 % случаев наблюдалась противоположная ситуация, пациентки с ER-негативными первичными карциномами имели гормонопозитивные метастазы в лимфоузлах. Статус рецепторов прогестерона (PR) совпадал в первичной опухоли и лимфоузлах у подавляющего числа больных (PR+ статус был отмечен в 84,3 % случаев в первичной опухоли и в 87 % случаев – в аксиллярных метастазах). В то время как HER2+ статус был отмечен в 22,2 % случаев в первичной опухоли и всего в 16,7 % случаев в регионарных метастазах; в 7,4 % случаев пациентки имели HER2+ первичные опухоли и HER2- негативные регионарные метастазы и всего в 1,9 % случаев была отмечена обратная ситуация, HER2-негативная карцинома молочной железы и HER2+ синхронные регионарные метастазы [10]. Таким образом, выполнение биопсии только первичной опухоли или только регионарных метастазов может привести к недооценке клинической ситуации и назначению менее эффективной терапии, а в ряде случаев – к отсутствию необходимой таргетной блокады (эндокринотерапии или анти-HER2 терапии), что в дальнейшем может неблагоприятно отразиться на прогнозе заболевания.

Оценка дискордантности HER2-статуса первичной опухоли и синхронных регионарных метастазов наглядно представлена в итальянском исследовании A. Ieni et al. в 2015 г. [11]. Для исключения технической ошибки в оценке гетерогенности авторы проводили ИГХ исследование первичной опухоли и лимфоузлов не на биопсийных образцах, а на полноценном срезе опухоли и все образцы окрашивались одновременно. В исследование были включены 148 пациенток. Рецепторный статус метастатически измененных лимфоузлов был абсолютно идентичным первичной опухоли в 95,3 % случаев: 89 пациенток имели HER2-негативный РМЖ, 52 женщины – HER2+ рак, подтвержденный одновременно и в молочной железе, и в синхронных регионарных метастазах. Однако у 7 (4,7 %) пациенток статус HER2 был дискордантен: у 3 пациенток первичная опухоль была HER2-негативна, а метастазы в регионарных лимфоузлах – HER2-позитивны. Обратная ситуация отмечена у 4 больных: первичная опухоль имела HER2+ статус, а ее синхронные регионарные метастазы были HER2-негативными. Причем наличие дискордантности в статусе HER2 никак не коррелировало с другими клиническими и морфологическими факторами (стадией, возрастом, статусом ER и PR в опухоли, степенью злокачественности) [11].

Похожие результаты были представлены Li et al. в 2016 г. [12]. Был проанализирован материал первичной опухоли и регионарных лимфоузлов у 107 пациенток. Первичные опухоли экспрессировали ER в 43,9 %, PR – в 46,7 % случаев, у 36,4 % пациенток была обнаружена гиперэкспрессия HER2. В регионарных метастазах экспрессия ER, PR и HER2 отмечена в 34,6 %, 42,1 % и 33,6 % соответственно. Несоответствие по рецепторному статусу было весомо: по статусу ER оно зафиксировано в 22,4 %, PR – в 17,8 %, HER2 статус не совпадал у 15,9 % пациенток. Авторы подтверждают необходимость проведения дополнительного анализа опухолевой ткани из метастатического очага с целью поиска новых мишеней и, соответственно, возможностей терапии [12].

Высокая частота расхождения по рецепторному статусу первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов была представлена в статье К.В. Конышева и др. [13]. В работе был проанализирован материал, полученный у 105 пациенток после оперативного вмешательства. Расхождения по статусу ER были весьма высоки и наблюдались в 67,7 %, причем в 47,1 % экспрессия увеличилась в процессе регионарного метастазирования. В 61,5 % случаев отмечена дискордантность по статусу PR, и вновь в регионарных метастазах автором отмечено увеличение экспрессии рецепторов стероидных гормонов у 42,3 % пациенток. Наиболее «стабильным» оказался статус HER2, при сравнении уровня экспрессии в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах не было обнаружено достоверных различий, $p=0,15$ [13].

Помимо представленных выше данных, имеются работы, в которых был получен крайне низкий уровень расхождения по рецепторному статусу первичной опухоли и синхронных регионарных метастазов. В ретроспективном исследовании B. Ataseven et al. был оценен материал 119 пациенток: дискордантность по ER была отмечена всего в 2,6 %, по PR – в 3,4 % и по HER2 статусу – у 3,6 % женщин. Однако после проведения FISH-исследования было показано полное соответствие статуса HER2 в первичной опухоли и лимфоузлах [14].

Такой же низкий уровень дискордантности отмечен в метаанализе Houssami, включившем 26 исследований. Важно, что в анализ включались только те исследования, в которых сравнение рецепторного статуса первичной опухоли и лимфоузлов проводилось одновременно и в одних и тех же условиях. По данным этой публикации, расхождения составляют 4,18 %, что значительно ниже, чем в ранее представленных работах [15]. В рутинной практике очень важна не только констатация факта наличия различий между рецепторным статусом первичной опухоли молочной железы и ее синхронными регионарными метастазами, но и влияние выявленной дискордантности на лечебную

тактику и в дальнейшем на прогноз заболевания. Эти вопросы стали активно обсуждаться не только в научных публикациях последних лет, но и на крупных мировых онкологических конференциях. В ретроспективном исследовании J.L. Ba et al. были выявлены различия в рецепторном статусе между первичной опухолью и синхронными метастазами у значимого числа пациенток: по статусу ER – у 25 %, PR – у 28,9 %, по статусу HER2 – у 14 % больных [16]. Однако более важным оказалась прогностическая оценка дискордантности: наилучший прогноз и высокие показатели отдаленной выживаемости имели пациентки с гормонопозитивным статусом как первичной опухоли, так и лимфоузлов при условии применения адъювантной эндокринотерапии. У пациенток с гормонопозитивными первичными опухолями и гормононегативными регионарными метастазами отмечено существенное снижение выживаемости ($p=0,001$); также неблагоприятный прогноз отмечен и у пациенток с противоположным дискордантным статусом (отсутствием экспрессии стероидных гормонов в первичной опухоли при гормонопозитивных регионарных метастазах) при отсутствии адъювантной эндокринотерапии. Авторы делают вывод о необходимости оценки рецепторного статуса как в первичной опухоли, так и в регионарных метастазах для выбора оптимального лекарственного алгоритма лечения [16].

Как уже отмечалось выше, анализ гетерогенности рака молочной железы стал частой темой для дискуссии и на международных конференциях. В декабре 2017 г. на San Antonio Breast Cancer Symposium (Сан Антонио, США) B. Aktas et al. представили данные по частоте дискордантности первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов у 76 пациенток [17]. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестеронов была оценена автоматическим анализатором, а HER статус был оценен методом CISH (chromogenic in situ hybridisation). В результате среди первичных опухолей 78 % экспрессировали ER, 75 % – PR, HER2+ статус имели 16 % больных. Дискордантность между первичной опухолью и лимфоузлами отмечена в 5 % случаев по ER, в 11 % – по PR и в 10 % – по статусу HER2. Авторы отметили, что у пациенток с дискордантными опухолями отмечены

более низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости [17].

На ASCO в 2015 г. (Чикаго, США) были представлены 2 работы, посвященные оценке гетерогенности первичной опухоли и регионарных метастазов при раннем раке молочной железы [18, 19]. В одной из них проанализированы данные 214 пациенток: первичная опухоль имела гормонопозитивный статус в 80 % случаев, HER2+ статус – в 20 %, у 15 % больных она была представлена тройным негативным раком. У 29 (13,6 %) пациенток наблюдалось расхождение в рецепторном статусе первичной опухоли и синхронных регионарных метастазов, по крайней мере, по одному из показателей. Так, у 1 % больных выявлена дискордантность по гормональным рецепторам (в 0,5 % случаев в лимфоузлах отмечена «потеря» гормонопозитивного статуса, в 0,5 % – его «появление»). В регионарных лимфоузлах у 3,7 % пациенток не определялась гиперэкспрессия HER2+ при ее наличии в первичной опухоли; противоположная ситуация отмечена у 0,9 % больных, при первичной опухоли с HER2-негативным статусом были отмечены HER2+ регионарные метастазы, благодаря чему пациенткам была назначена адъювантная анти-HER2 терапия [18]. В другой работе при анализе данных у 289 больных дискордантность в рецепторном статусе первичной опухоли и лимфоузлов была отмечена в 13 % случаев по статусу ER, в 33 % – по PR и в 5,3 % – по HER2 статусу. При медиане наблюдения в 104 мес прогрессирование заболевания выявлено у 22,8 % пациенток, однако не было установлено какой-либо разницы по выживаемости у больных с наличием рецепторной дискордантности [19].

Таким образом, данные о частоте дискордантности по рецепторному статусу первичной опухоли и регионарных метастазов и ее влиянию на дальнейший прогноз при раке молочной железы пока противоречивы. Тем не менее сам факт наличия такой гетерогенности позволяет предположить, что часть больных с наличием пораженных лимфоузлов будет иметь существенную пользу от определения статуса стероидных гормонов и HER2 не только в первичной опухоли, но и в лимфоузлах, поскольку откроет новые возможности для последующей таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2016 (Morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
2. Fallahpour S., Navaneelan T., De P., Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. CMAJ Open. 2017 Sep 25; 5 (3): E734E739. doi: 10.9778/cmajo.20170030.
3. Жукова Л.Г., Чичиков Е.И., Гордеева О.О., Филоненко Д.А. Палбоциклизб – новые возможности терапии гормон-позитивного HER2-негативного рака молочной железы. Фарматека. 2017; 17 (350): 24–29. [Zhukova L.G., Chichikov E.I., Gordeeva O.O., Filonenko D.A. Palbociclib –

new possibilities of therapy of hormon-positive HER2-negative breast cancer. Pharmateca. 2017; 17 (350): 24–29. (in Russian)].

4. Ганышина И.П., Лубенникова Е.В., Жукова Л.Г. Двойная блокада HER2-рецептора – новое направление в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Фарматека. 2014; 8 (281): 75–79. [Gan'shina I.P., Lubennikova E.V., Zhukova L.G. The double blockade of the HER2 receptor is a new trend in the treatment of breast cancer with overexpression of HER2. Pharmateca. 2014; 8 (281): 75–79. (in Russian)].
5. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; 16 (4): 10–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20. (in Russian)].

6. Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Тюрин И.Е. Пертузумаб – новый взгляд на HER2-положительный метастатический рак молочной железы. Фарматека. 2014; 17 (290): 52–59. [Gan'shina I.P., Zhukova L.G., Tyurin I.E. Pertuzumab – a new look at HER2-positive metastatic breast cancer. 2014; 17 (290): 52–59. (in Russian)].
7. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. Вопросы онкологии. 2015; 61 (2): 189–194. [Zhukova L.G. Breast cancer with triple-negative phenotype in the Russian population of patients. Clinical-morphological features. Problems in Oncology. 2015; 61 (2): 189–194. (in Russian)].
8. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А., Комов Д.В., Карселадзе А.И., Ермилова В.Д., Вишневецкая Я.В. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли. 2015; 1 (12): 31–40. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A., Komov D.V., Karseladze A.I., Ermilova V.D., Vishnevskaya Y.V. Stage I breast cancer heterogeneity: Biological and predictive value. Malignant tumours. 2015; 1 (12): 31–40. (in Russian)].
9. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Ann Oncol. 2010 Jun; 21 (6): 1254–61. doi: 10.1093/annonc/mdp427.
10. Zhao S., Xu L., Liu W., Lv C., Zhang K., Gao H., Wang J., Ma R. Comparison of the expression of prognostic biomarkers between primary tumor and axillary lymph node metastases in breast cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8 (5): 5744–5748.
11. Ieni A., Barresi V., Calabiano R., Cascone A.M., Del Sordo R., Cabibi D., Zeppa P., Lanzafame S., Sidoni A., Franco V., Tuccari G. Discordance rate of HER2 status in primary breast carcinomas versus synchronous axillary lymph node metastases: a multicenter retrospective investigation. Onco Targets Ther. 2014 Jul 11; 7: 1267–72. doi: 10.2147/OTT.S65294.
12. Li M.H., Hou C.L., Wang C., Sun A.J. HER-2, ER, PR status concordance in primary breast cancer and corresponding metastatic lesion in lymph node in Chinese women. Pathol Res Pract. 2016 Apr; 212 (4): 252–7. doi: 10.1016/j.prp.2015.11.019.
13. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Экспрессия гормональных рецепторов клетками регионарных метастазов и первичного очага при раке молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2014; 2: 48–50. [Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Expression of hormone receptors by cells of locoregional metastases and primary lesion in breast cancer. Ural Medical Journal. 2014; 2: 48–50. (in Russian)].
14. Ataseven B., Gologan D., Gunesch A., Kehl V., Hoegel B., Beer M., Eiermann W. HER2/neu, Topoisomerase 2a, Estrogen and Progesterone Receptors: Discordance between Primary Breast Cancer and Metastatic Axillary Lymph Node in Expression and Amplification Characteristics. Breast Care (Basel). 2012 Dec; 7 (6): 465–70. doi: 10.1159/000345467.
15. Houssami N., Macaskill P., Balleine R.L., Bilous M., Pegram M.D. HER2 discordance between primary breast cancer and its paired metastasis: tumor biology or test artefact? Insights through meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011 Oct; 129 (3): 659–74. doi: 10.1007/s10549-011-1632-x.
16. Ba J.L., Liu C.G., Jin F. Alterations in Hormonal Receptor Expression and HER2 Status between Primary Breast Tumors and Paired Nodal Metastases: Discordance Rates and Prognosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15 (21): 9233–9.
17. Aktas B., Kasimir-Bauer S., Müller V., Janni W., Fehm T., Wallwiener D., Pantel K., Tewes M.; DETECT Study Group. Comparison of HER2, estrogen and progesterone receptor expression profiles of primary tumor, synchronous axillary lymph node metastases and circulating tumor cells in early breast cancer patients. BMC Cancer. 2016 Jul 25; 16: 522. doi: 10.1186/s12885-016-2587-4.
18. Porter C., Rockey M.L., Grauer D., Henry D.W., Sharma P., Fan F., Khan Q.J. Prognostic marker discordance between breast and axilla in patients with early breast cancer. J Clin Oncol. 2015; 33: 15_suppl. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e11618.
19. Alvarez I., Rezola R., Ruiz I., Plazaola A., Rezola M., Elorriaga K., Lahuerta A., Recio F.J., Arestin M., Lawrie C. Hormone receptors and HER2 expression in primary tumor and synchronous axillary lymph node metastasis in estrogen receptor positive breast cancer. J Clin Oncol. 2015; suppl; abstr e11580. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e11580.

Поступила/Received 26.09.18
Принята в печать/Accepted 23.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордеева Ольга Олеговна, врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия).

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, заместитель директора, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (г. Москва, Россия) SPIN-код: 2177-6476. AuthorID (РИНЦ): 814731.

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ГБОУ ДПО РМАНПО на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия) SPIN-код: 2297-4122. AuthorID (РИНЦ): 520866.

Ганьшина Инна Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga O. Gordeeva, MD, Clinical Oncologist, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Lyudmila G. Zhukova, MD, DSc, Deputy Director, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia).

Irina V. Kolyadina, MD, DSc, Professor, Oncology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Inna P. Ganshina, MD, PhD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-83-91.

For citation: Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigor'ev E.G., Velichko S.A., Chu-ruksaeva O.N. Novel approaches to diagnostic imaging of locally advanced cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 83–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-83-91.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Н.Г. Трухачева¹, И.Г. Фролова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.В. Усова¹,
Е.Г. Григорьев^{1,2}, С.А. Величко¹, О.Н. Чуруксаева¹

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

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nataly-tru@yandex.ru¹

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2. E-mail: KolomietsLA@onology.tomsk.ru²

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности онкологической патологией у женщин после рака молочной железы, при этом показатели смертности занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого. Прогресс развития лучевых методов диагностики способствует более адекватной оценке местной и отдаленной распространенности рака шейки матки. Использование контраста в эхографии признано революционным в лучевой диагностике, обладает рядом преимуществ перед КТ: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость и простота в применении. В настоящее время в мире используется контрастный препарат Соноvue для ультразвукового исследования очаговых поражений печени, почек, поджелудочной железы, при закрытой травме живота, полиорганном поражении, при новообразованиях молочной железы, при раке предстательной железы и др. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии не определена. Одним из наиболее прогрессивных методов диагностики местнораспространенного рака шейки матки является магнитно-резонансная томография, которая используется главным образом для определения местной распространенности процесса. В то же время применение функциональных методик МРТ до сих пор не включено в стандарты. Однако исследователями доказано, что РШМ показывает значительно более низкие значения диффузии (DWI), чем нормальная ткань шейки, облегчая обнаружение опухоли и определение степени ее распространенности. DWI также используется для дифференциальной диагностики между изменениями после биопсии и остаточной опухолью и способствует выявлению лимфатических узлов небольших размеров. Совмещенная методика позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография объединяет метаболические изображения ПЭТ с анатомическими изображениями КТ и более точна, чем только одна КТ с высоким разрешением, особенно в определении вовлечения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов. Современными исследованиями установлено, что применение 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) с ПЭТ/КТ позволяет более надежно определить стадию заболевания (особенно позднюю) и, как следствие, его прогноз, оценить эффективность лечения, планировать лучевую терапию, а также выявить прогрессирование заболевания. У пациенток с запущенными стадиями РШМ (IIb–IV стадия) именно результаты 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в большинстве случаев способны повлиять на тактику лечения, в первую очередь благодаря высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (87–100 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов.

Ключевые слова: рак шейки матки, диагностика рака шейки матки, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

NOVEL APPROACHES TO DIAGNOSTIC IMAGING OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

**N.G. Trukhacheva¹, I.G. Frolova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, A.V. Usova¹,
E.G. Grigor'ev^{1,2}, S.A. Velichko¹, O.N. Churuksaeva¹**

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

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: nataly-tru@yandex.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskij trakt, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru²

Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer after breast cancer and the third most common cause of cancer-related death followed by breast and lung cancers among women worldwide. Advances in diagnostic imaging techniques provide better assessment of regional and distant cervical cancer metastasis. The use of contrast-enhanced ultrasound is a revolutionary imaging modality; it has several advantages over CT: no radiation exposure, nephrotoxicity, obtaining real-time information, relatively low cost and ease of use. Currently, the contrast agent SonoVue is widely used in ultrasound imaging of liver, kidneys and pancreas lesions, as well as for closed abdominal injuries, multiple organ failure, breast and prostate cancers, etc. However, the role of contrast-enhanced ultrasound in gynecology is not clearly established. One of the most effective tools for the detection of locally advanced cervical cancer is MRI, which is used mainly to determine the local extent of the tumor. However, the use of functional MRI techniques has not yet been included in the standards. Cervical cancer tissue has been found to show significantly lower diffusion-weighted imaging (DWI) values than normal cervical tissue, thus facilitating the detection of tumor and its spread. DWI is also used for differentiating changes after biopsy from residual tumor and for identifying small lymph nodes. The PET/CT technique combines the metabolic images of PET with anatomical images of CT and is more accurate than high resolution CT alone, especially in determining the involvement of regional lymph nodes and distant organs. 18-FDG-PET/CT has been successfully used for accurate staging of the disease (especially late stage), assessment of treatment response, radiotherapy planning, and detection of disease progression. In patients with advanced stages of cervical cancer (IIB-IV stage), the 18-FDG-PET / CT findings can determine the treatment strategy in most cases, primarily due to high sensitivity (75–100 %) and specificity (87–100 %) in the detection of lymph node metastases.

Key words: cervical cancer, detection of cervical cancer, magnetic resonance imaging, ultrasound, positron-emission tomography/computed tomography.

Введение

В мире рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности онкологической патологией у женщин после рака молочной железы, при этом показатели смертности занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого [1]. В России до 50 % случаев заболеваемости встречается у женщин репродуктивного возраста – моложе 35 лет. Рак шейки матки III–IV стадии диагностируется в 34,6 %, что является недопустимо высоким в диагностике новообразований визуальных локализаций, при этом смертность от РШМ остается высокой – приблизительно 150 000 случаев за год во всем мире, летальность в течение года с момента установления диагноза в 2016 г. составила 14,6 % [2].

Определение стадии опухолевого процесса при РШМ имеет особую важность для выбора оптимальной тактики лечения. При этом в первую очередь учитываются размер опухоли, состояние лимфатических узлов и вовлечение параметрия [3–5]. Помимо традиционных методов диагно-

стики (гинекологический осмотр, цитологическое исследование) используются методы лучевой диагностики, позволяющие оценить истинную распространенность процесса, наличие изменений в лимфоузлах.

Роль УЗИ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки

Наиболее доступным и широко используемым методом диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ), выполняющееся на аппаратах экспертного класса. Несмотря на большую информативность ультразвукового исследования, при определении стадии рака шейки матки сохраняется высокий уровень диагностических ошибок. При УЗИ у больных местнораспространенным РШМ возможно определить размеры и объем опухоли, ее форму и экоструктуру. При эхографии рак шейки матки визуализируется в виде солидного очага с преимущественно гипоехогенной структурой по сравнению с окружающей цервикальной стромой.

В редких случаях он имеет изохогенную или гиперэхогенную интенсивность. В ряде случаев могут наблюдаться локальные скопления гиперэхогенных включений или структурные изменения шейки в виде диффузного поражения, границы шейки матки четко не определяются, изображение цервикального канала отсутствует. По данным E. Epstein et al. [6], изохогенную интенсивность сигнала чаще всего имеют аденокарциномы, в то время как плоскоклеточный рак представлен чаще всего очагами с гипохогенной интенсивностью.

После измерения трех взаимно перпендикулярных диаметров опухоли стромальная инфильтрация может быть оценена как менее или равная двум третям шейечной стромы, более чем двум третям цервикальной стромы или может занимать всю цервикальную строму. По данным разных авторов [7–9], позиционируя эндовагинальный датчик на своды влагалища, можно оценить инфильтрацию стенок влагалища опухолью в 93 % случаев.

При наличии рака шейки матки, инфильтрирующего всю толщину стромы шейки матки, оценивается состояние передних, задних и боковых отделов параметрия, состояние задней стенки мочевого пузыря, пузырно-влагалищной перегородки и тканей, находящихся латерально от пузырно-влагалищной перегородки. Область заднего параметрия включает в себя прямую кишку, прямокишечно-влагалищную перегородку и крестцово-маточные связки. Латеральному параметрию соответствуют ткани, расположенные по бокам шейки матки. Инфильтрация параметрия визуализируется как появление неравномерно гипоинтенсивного сигнала в парацервикальной клетчатке.

Изучение особенностей ангиогенеза опухоли способствует пониманию патогенетических механизмов и разработке противоопухолевой стратегии [10]. Особенности внутриопухолевого кровоснабжения, степень которого возможно оценить с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в сочетании с трехмерной реконструкцией изображений, имеют большое значение при местнораспространенном раке шейки матки [11, 12]. Отчетливая визуализация мелких сосудов шейки матки возможна при использовании энергетического доплеровского картирования [13]. Применение трехмерной реконструкции в режиме энергетического доплеровского картирования позволяет получать более насыщенную сосудами картину, визуализировать всю сосудистую систему шейки матки и выявлять зоны патологического роста [14, 15].

По данным литературы, рак шейки матки в зависимости от гистологического строения опухоли может характеризоваться как гипер-, так и гиповаскуляризацией [16]. При любом виде опухолевого поражения происходит новообразование патологических сосудов с измененной интимой. Чем выше

степень злокачественности и чем быстрее рост опухоли, тем более выражена патологическая сосудистая сеть в ее ткани. Вместе с тем изменения, происходящие в самой опухоли под влиянием консервативных лечебных воздействий, проявляются изменением ангиоархитектоники опухоли как по качественным, так и по количественным параметрам [17].

Эхография позволяет определить локализацию, размеры, количество патологически измененных забрюшинных лимфоузлов (ЛУ), что важно для стадирования и определения тактики лечения. Наименьший размер метастатически измененных ЛУ составляет 0,5 см в диаметре, при этом лимфоузлы характеризуются округлой формой, отражениями пониженной интенсивности [18]. Некоторые авторы [19] считают, что увеличение диаметра ЛУ, определяемого при ультразвуковом исследовании, более 1,0 см является основным критерием, который предполагает наличие метастазов. В то же время у некоторых пациенток выявляются ЛУ диаметром до 1,5 см с признаками гиперплазии, что впоследствии подтверждается. В связи с этим возможно предположить, что размеры выявленных подвздошных ЛУ не являются четким критерием метастазирования. Необходимо также обращать внимание на их форму и структуру.

Накоплено значительное количество клинических данных отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствующих о том, что ультразвуковая диагностика заняла одно из ведущих мест в современной онкологии [20]. Ультразвуковая томография с внедрением внутривагинальной эхографии обладает высокой информативностью, простотой проведения и возможностью многократного повторения, использование современных доплеровских методик нашло широкое применение в уточняющей диагностике опухолей шейки матки, а также в диагностике рецидивов РШМ.

Новые возможности УЗИ с применением контрастирования в диагностике местнораспространенного рака шейки матки

Несмотря на повсеместное применение ультразвука в диагностике местнораспространенного РШМ, сохраняется потребность в разработке более четких критериев визуализации границ параметральной инвазии, распространения процесса на окружающие органы и стенки таза, метастазов в забрюшинные лимфатические узлы. В связи с этим появились новые технологии, к которым относится контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

В 2004 г. появились рекомендации Европейской федерации ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) по использованию контраста в эхографии, они касались в основном исследований печени. Этот метод признан революционным

в лучевой диагностике, приобрел популярность и при обследовании других органов, что получило отражение в следующем издании Клинических рекомендаций EFSUMB в 2008 г. [21]. Метод обладает рядом преимуществ перед КТ, к ним относятся: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость [22].

В настоящее время в мире используется контрастный препарат Соновью для УЗИ очаговых поражений печени, почек, поджелудочной железы, при закрытой травме живота, полиорганном поражении, при новообразованиях молочной железы, при раке предстательной железы и др. [23]. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии не определена. В литературе описаны единичные исследования, результаты которых противоречивы. В рекомендациях EFSUMB 2011 г. указано, что к настоящему времени проведено мало исследований, подтверждающих эффективность данного метода при диагностике рака тела матки (РТМ), в связи с чем не разработаны клинические показания для его проведения [21]. Ряд авторов отмечают, что КУУЗИ не превосходит данные традиционной эхографии в В-режиме при исследовании больных с гиперплазией эндометрия, внутриматочными полипами и РТМ, а также при оценке глубины инвазии в миометрий [24–26]. Об использовании КУУЗИ при РШМ имеются единичные публикации. А.С. Testa et al. сообщают о гомогенном распределении контрастного препарата в структуре опухоли и стромы шейки матки, в связи с чем не отметили преимущество КУУЗИ перед исследованием в В-режиме при РШМ [25].

В нашей стране также проводятся исследования при раке шейки матки с применением КУУЗИ. Чекаловой с соавт. в 2017 г. было проведено исследование, при котором в качестве контрастного препарата применяли Соновью – препарат второго поколения для ультразвуковых исследований, который представляет собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов [26]. Микропузырьки препарата наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков. Мембраны микропузырьков Соновью служат границей раздела фаз, обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся высокой эхогенностью микропузырьков. При использовании традиционной технологии УЗИ удается достичь 1000-кратного усиления. В результате высокочастотного ультразвукового воздействия происходит разрушение микропузырьков с потерей эхогенности контрастного вещества в течение нескольких секунд. Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока, их пузырьки,

сходные с размерами эритроцитов, позволяют им свободно проникать в капилляры, однако препятствуют их выходу из сосудистого русла и в межклеточное пространство, что отличает их от рентгеноконтрастных препаратов. Однако, несмотря на большую информативность КУУЗИ, в связи с небольшим количеством исследований, при диагностике РШМ сохраняется высокий уровень диагностических ошибок [27].

Роль МРТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки

Одним из наиболее современных методов диагностики местнораспространенного рака шейки матки является МРТ, которая используется в основном для определения местной распространенности процесса. При МРТ рак шейки матки визуализируется как зона умеренно гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных (T2-ВИ) изображениях, четко визуализируется граница между нормальной гипointенсивной цервикальной стромой и опухолью. Однако микроинвазивную или поверхностную (*in situ*) опухоль трудно обнаружить; небольшие (<0,5 см) опухоли шейки матки могут проявляться только на ранних артериальных фазах МРТ контрастирования как очаги усиления сигнала [28, 29].

Размер опухоли является важным прогностическим фактором. Экзофитные опухоли шейки матки могут быть точно исследованы при кольпоскопии, но при обширном местном распространении клиническое обследование может недооценивать размер опухоли. Сопутствующая патология (полипы шейки матки, множественные Наботовы кисты) может также привести к ошибочным оценкам размера РШМ. Распространение опухоли на параметральную клетчатку лучше визуализируется на T2-ВИ последовательности. На вовлечение параметральной клетчатки указывают контурная узловатость шейки матки, неправильные границы между опухолью и клетчаткой, наличие мягкотканной массы в параметрии, возможно, инфильтрация пришеечного сосудистого сплетения. Снижение интенсивности сигнала от парацервикальной клетчатки может свидетельствовать о распространении опухоли, но это также является признаком перитуморального воспаления [30].

Сохранение T2 гипointенсивной полоски стромы >3 мм исключает параметральное вовлечение с чрезвычайно высокой диагностической специфичностью (96–99 %) и точностью (94–100 %) [28]. При полной потере гипointенсивного ободка шейки матки без параметральной инфильтрации может возникнуть сложность определения раннего вовлечения параметральной клетчатки, что приводит к снижению точности выявления параметральной инфильтрации в этой группе пациентов [31, 32]. Ложноположительные результаты могут возникать при перитуморальном отеке после биопсии или при воспалительных изменениях. Наличие микро-

скопической опухоли (<5 мм) в шейке матки может привести к ложноотрицательным результатам. Инфильтрация параметральной клетчатки исключает хирургическое лечение, при этом клиническое обследование демонстрирует низкую чувствительность к вовлечению параметрия. Точность МРТ при оценке местной распространенности процесса колеблется от 88 до 97 %, что значительно выше по сравнению с клиническим обследованием. Ряд авторов отмечают, что при добавлении в клиническую оценку информации, полученной при проведении МРТ, прогностическая точность последнего значительно возрастает [31, 33, 34].

МРТ также является более чувствительным методом в оценке сводов влагалища; сохранение низкой интенсивностью сигнала от стенки влагалища на Т2 изображениях является надежным признаком целостности стенки влагалища. Однако результаты МРТ могут оказаться ложноположительными при больших экзофитных опухолях, приводящих к истончению стенки влагалища; в таких случаях может помочь применение эндовагинального геля. Общая точность МРТ при вагинальной инвазии высока, она колеблется от 86 до 93 % [31, 33–35]. Кроме того, МРТ является безопасным методом с высокой чувствительностью (86–91 %) и специфичностью (94–96 %) при оценке распространенности опухоли на тело матки и цервикальный канал [31].

Признаками инфильтрации мочевого пузыря или прямой кишки по данным МРТ являются полное разрушение их стенки с низкой интенсивностью сигнала на Т2-изображениях, наличие внутривезикулярных масс или везикововагинального или ректовагинального свища. Равномерное утолщение и гиперинтенсивность стенки мочевого пузыря или прямой кишки на Т2-изображениях больше свидетельствуют о наличии отека, чем об опухолевом вторжении (признак буллезного отека). Сохранение жировой прослойки между опухолью шейки матки, мочевым пузырем или прямой кишкой на МРТ исключает инфильтрацию стенки мочевого пузыря или прямой кишки с высокой точностью (100 %) [28].

Наличие метастазов в лимфатических узлах является наиболее важным, независимым неблагоприятным прогностическим фактором для больных раком шейки матки. Нормальные лимфатические узлы рассматриваются как овальные образования с однородной структурой и промежуточной интенсивностью сигнала на Т2-ВИ, с низкой интенсивностью сигнала на Т1-ВИ и с высокой интенсивностью сигнала на DWI изображениях; отмечается однородное усиление сигнала от неизмененных узлов после внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества.

Общепризнанным МРТ критерием в диагностике метастатического поражения тазовых лимфатических узлов является увеличение короткой оси лимфатического узла более 1 см. Как следствие

этого, микрометастазы легко пропустить. Повысить чувствительность МРТ при распознавании метастазов лимфоузлов могут такие критерии, как округлая форма, неоднородная интенсивность сигнала. По данным разных исследователей, высокие значения точности МРТ при распознавании метастатических лимфатических узлов (около 90 %) необходимо критически оценивать с учетом низкой изначальной вероятности появления узловых метастазов; действительно, значения чувствительности в одних и тех же исследованиях различаются от 40 до 60 %, тогда как специфичность приближается к 95 % [31, 36–38].

Применение функциональных методик МРТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки

Применение диффузионно-взвешенных протоколов (DWI) МРТ не является рутинной частью МРТ в диагностике рака шейки матки. Их роль ограничивается обнаружением мелких опухолей, сомнительных находок на Т2-изображениях или используется для послеоперационной оценки [37]. Некоторые медицинские центры включают DWI МРТ в специализированные протоколы для стадирования рака шейки матки и для выявления степени вовлечения цервикального канала с целью более точного определения границ опухоли [39].

Рак шейки матки показывает значительно более низкие значения DWI, чем нормальная ткань шейки, облегчая обнаружение опухоли и определение степени ее распространенности. Методика DWI также используется для дифференциальной диагностики между изменениями после биопсии и остаточной опухолью; однако кровоизлияние может также проявляться в ограниченной диффузии и, следовательно, быть ответственным за ложноположительные результаты [40]. Применение DWI способствует выявлению небольших лимфатических узлов, однако до сих пор она не помогает различать нормальные и злокачественные узлы. Комбинация изображений DWI и Т2 более точна, чем только Т2-изображения при выявлении параметральной инфильтрации или рецидива опухоли [41].

Роль ПЭТ-КТ в диагностике местнораспространенного рака шейки матки

Благодаря способности опухолей шейки матки активно поглощать глюкозу позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) в последние годы все шире применяется в диагностике РШМ. Исключение составляют аденокарциномы шейки матки, характеризующиеся низким уровнем накопления 18-ФДГ. Установлено, что среднее SUVmax было значительно выше для низкодифференцированных, чем для высокодифференцированных опухолей, и выше для плоско-

клеточной опухоли, чем для аденокарцином [42]. Однако из-за плохого пространственного разрешения ПЭТ-КТ имеет ограниченное значение при оценке стадии опухоли, кроме того, метод не дает информации о наличии параметральной инфильтрации или о вовлечении соседних органов.

Первый опыт ПЭТ у больных РШМ был осуществлен в конце 1990-х гг. XX в. и продемонстрировал многообещающие результаты для выявления первичных опухолей шейки матки и их рецидивов, а также метастазов в лимфатические узлы, однако экскреция ФДГ мочевыделительной системой в некоторых случаях являлась ограничивающим фактором для интерпретации изображений [43]. По мнению ряда авторов, внедрение совмещенных технологий ПЭТ-КТ способствовало увеличению роли ПЭТ при диагностике рака шейки матки. Они указывают, что основным преимуществом ПЭТ-КТ является способность обеспечивать отображение метаболизма и анатомической информации путем совмещения изображений. Совмещенные изображения облегчают определение локализации накопления 18-ФДГ и дифференцирование физиологического и патологического поглощения ФДГ в области брюшной полости и таза [44]. В настоящее время для клинической практики стали доступны объединенные ПЭТ-МРТ сканеры, что послужило основой для начала клинических исследований по оценке диагностической эффективности ПЭТ-МРТ [45].

Совмещенная методика ПЭТ/КТ объединяет метаболические изображения ПЭТ с анатомическими изображениями КТ и является более точной, чем одна только КТ с высоким разрешением, особенно в определении вовлечения регионарных лимфатических узлов и отдаленных органов [46]. Интенсивность поглощения ФДГ в первичной опухоли может иметь прогностическую значимость, так как высокое поглощение предсказывает лимфогенное метастазирование и исход заболевания [47]. Важна роль ПЭТ-КТ ФДГ при оценке метастазов лимфатических узлов и в планировании лечения, так как она является более точной, чем КТ и МРТ при оценке экстрагенитального распространения опухоли [48, 49].

При оценке вовлечения лимфоузлов могут быть ложноотрицательные результаты, при малых размерах лимфоузлов (5 мм) и микрометастазах. Частота ложноотрицательных результатов ПЭТ или ПЭТ-КТ при метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов достигает 12 % [49]. Ложноположительные результаты исследования объясняются поглощением ФДГ в лимфоузлах с наличием воспалительных изменений или неверной интерпретацией физиологической активности кишечника или мочевыводящих путей [50].

Сообщается о значительно меньшей выживаемости женщин с ПЭТ-положительными лимфатическими узлами, чем женщин с наличием

ПЭТ-отрицательных лимфатических узлов [51]. У женщин с положительными ФДГ ПЭТ-КТ лимфоузлами по SUVmax можно прогнозировать ответ на лечение, риск развития рецидива опухоли и общую выживаемость [52].

Таким образом, 18-ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет более надежно определить стадию заболевания (особенно позднюю) и, как следствие, его прогноз, оценить эффективность лечения, планировать лучевую терапию, а также выявить прогрессирование заболевания. У пациенток с запущенными стадиями РШМ (IIb–IV стадии) именно результаты 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в большинстве случаев способны повлиять на тактику лечения, в первую очередь, благодаря высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (87–100 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов [52, 53]. В то же время, по данным разных авторов, диагностическая ценность метода у больных РШМ I–IIa стадии неоднозначна: чувствительность в диагностике поражения лимфоузлов, например, имеет слишком большой диапазон и составляет от 25 до 73 % [52, 53].

Таким образом, применение УЗИ ограничено трудностями при визуализации опухоли от прилежащих тканей, зависит от навыков оператора и субъективизма при интерпретации изображения [54]. Американские исследователи не считают УЗИ оптимальным методом для оценки распространенности рака шейки матки. Они применяют шкалу от 1 до 9 баллов для оценки целесообразности различных методов визуализации у больных РШМ, присваивая балл от 2, при трансвагинальном УЗИ, до 8 баллов для МРТ таза без контраста и с контрастом, и 8 баллов при применении ФДГ ПЭТ-КТ для исследования всего тела [55]. Однако ультразвуковое исследование остается широкодоступным, быстрым, неинвазивным и дешевым методом, который должен быть использован для первичной диагностики РШМ.

МРТ является предпочтительным методом визуализации для местнораспространенного рака шейки матки, и его применение обеспечивает получение дополнительных клиничко-прогностических данных. Отмечается, что имеются существенные различия между данными МРТ и компьютерной томографии при первичной диагностике, однако МРТ-анализ является более точным методом, чем компьютерная томография в визуализации опухоли, оценке ее размера и обнаружении вовлечения параметриев [30, 56].

Наибольшие усилия в диагностической визуализации рака шейки матки в настоящее время направлены на исследования сосудистых и метаболических показателей, которые могут коррелировать с прогнозом. Новые параметры визуализации могут оказать помощь в предсказании ответа опухоли на неоадьювантную химиолучевую терапию. По данным зарубежных авторов [57, 58],

диффузионно-взвешенные изображения МРТ и специфические значения ADC (Apparent Diffusion Coefficient) пока не показали эффективности при прогнозе ответа опухоли на лечение, тогда как ранняя оценка изменения значений ADC во время лечения может иметь определенное значение для прогноза опухолевого ответа [57, 59]. Интересные

результаты получены при использовании МРТ с применением динамического контрастного усиления, которые позволяют проводить оценку микроваскулярной структуры и перфузии для прогнозирования реакции на лечение и исход заболевания [60, 61].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2010. 92. [Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Oncology. Moscow, 2010. 92. (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. (in Russian)].
3. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н., Шпилёва О.В. МРТ в оценке эффективности химиолучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2015; 5: 84–91. [Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigorjev E.G., Velichko S.A., Churuxsaeva O.N., Shpileva O.V. MRI in the assessment of tumor response to chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2015; 5: 84–91. (in Russian)].
4. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2013; 1: 82–87. [Churuxsaeva O.N., Kolomiets L.A. Oncotropic papillomavirus infection and prognosis for patients with cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2013; 1: 82–87. (in Russian)].
5. Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Прошин А.А. Клинико-диагностические аспекты магнитно-резонансного стадирования рака шейки матки. Медицинская визуализация. 2009; 5: 80–90. [Shavladze Z.N., Berezovskaya T.P., Proshin A.A. Clinic and Diagnostic Aspects of Magnetic Resonance Staging of Cervical Cancer. Medical Visualization. 2009; 5: 80–90. (in Russian)].
6. Epstein E., Di Legge A., Masback A., Lindqvist P.G., Kannisto P., Testa A.C. Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Oct; 36 (4): 512–6. doi: 10.1002/uog.7638.
7. Fischerova D., Cibula D., Stenhova H., Vondrichova H., Calda P., Zikan M., Freitag P., Slama J., Dundr P., Belacek J. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2008 Jul-Aug; 18 (4): 766–72. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01072.x.
8. Testa A.C., Ludovisi M., Manfredi R., Zannoni G., Gui B., Basso D., Di Legge A., Licameli A., Di Bidino R., Scambia G., Ferrandina G. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Sep; 34 (3): 335–44. doi: 10.1002/uog.7325.
9. Epstein E., Testa A., Gaurilcik A., Di Legge A., Ameys L., Atstupenaite V., Valentini A., Gui B., Wallengren N., Pudaric S., Cizauskas A., Mäsbäck A., Zannoni G., Kannisto P., Zikan M., Pinkavova I., Burgetova A., Dundr P., Nemejcova K., Cibula D., Fischerova D. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound – a European multicenter trial. Gynecol Oncol. 2013; 128: 449–53. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.025.
10. МакНелли Ю. Ультразвуковое исследование костно-мышечной системы: Практическое руководство. М., 2007. 400. [MakNelli Yu. Ultrasound examination of the musculoskeletal system: Practical guide. Moscow, 2007. 400. (in Russian)].
11. Курьяк А., Михайлов А.А., Купешич С. Трансвагинальный цветовой доплер: бесплодие, вспомогательная репродукция, акушерство. М., 2001. 294. [Kur yak A., Mikhailov A.A., Kupeshich S. Transvaginal Doppler: infertility, assisted reproduction, obstetrics. Moscow, 2001. 294. (in Russian)].
12. Федорова Е.В., Липман А.Д. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. М., 2002. 104. [Fedorova E.V., Lipman A.D. The use of color Doppler mapping in gynecology. Moscow, 2002. 104. (in Russian)].
13. Михайлова Е.А., Минько Б.А., Ушакова Г.А., Прозоровский К.В. Ультразвуковое энергетическое картирование в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005; 2: 119. [Mikhailova E.A., Min'ko B.A., Ushakova G.A., Prozorovskii K.V. Ultrasound energy mapping in assessing the effectiveness of chemoradiotherapy for cervical cancer. Journal of Ultrasound and Functional Diagnostics. 2005; 2: 119. (in Russian)].
14. Baien F.G., Alien C.M., Gardener J.E., Siddle N.C., Lees W.R. 3-dimensional reconstruction of ultrasound images of the uterine cavity. Br J Radiol. 1993 Jul; 66 (787): 588–91. doi: 10.1259/0007-1285-66-787-588.
15. Bonilla-Musoles F., Raga F., Osborne N.G. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. Gynecologic Oncology. 1995; 89: 129–135. doi: 10.1006/gyno.1995.1279.
16. Ayida G., Kennedy S., Barlow D., Chamgerlaine P. Contrast sonography for uterine cavity assessment: A comparison of conventional two-dimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study. Fertil Steril. 1996 Nov; 66 (5): 848–50.
17. Breyer B., Despot A., Predanic M., Judin S. Characteristics of blood flow in cancer of the uterine cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993; 3 (4): 268–70. doi: 10.1046/j.1469-0705.1993.03040268.x.
18. Баринаева Е.В., Чекалова М.А., Дворова Е.К. Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; (4): 57–67. [Barinova Ye.V., Chekalova M.A., Dvorova Ye.K. Ultrasound diagnosis of iliac lymph node metastases in cancer of the cervix uteri. Tumors of female reproductive system. 2014; (4): 57–67. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2014-0-4-57-67.
19. Дигай Л.К., Шаназаров Н.А., Васильковская О.В., Асабаева Р.И. Сравнительный анализ методов УЗИ и МРТ исследования в первичной диагностике рака шейки матки. Современные проблемы науки и образования. 2013; 1: 29. [Digay L.K., Shanazarov N.A., Vaskovskaya O.V., Asabaeva R.I. Comparative analysis methods ultrasound and MRI in the primary diagnosis of cervical cancer. Modern problems of science and education. 2013; 1: 29. (in Russian)].
20. Зыкин Б.И., Медведев М.В. Допплерография в гинекологии. М., 2000. 152. [Zykin B.I., Medvedev M.V. Doppler ultrasound in gynecology. Moscow, 2000. 152. (in Russian)].
21. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klaser A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidihi P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines on Recommendations on Clinical Practice of Contrast (CEUS): update on non-hepatic applications. Ultraschall Med. 2012 Feb; 33 (1): 33–59. doi: 10.1055/s-0031-1281676.
22. Агеев А.С., Чекалова М.А., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Маргарян А.Г. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике метастатического поражения печени. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016; 2: 9–16. [Ageev A.S., Chekalova M.A., Patyutko Yu.I., Polyakov A.N., Margaryan A.G. Contrast Enhanced Ultrasound in Liver Metastases Diagnosis. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2016; 2: 9–16. (in Russian)].
23. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашиманова А.В., Сенча Е.А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 6: 10–26. [Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N., Penyaeva E.I., Kashmanova A.V., Sencha E.A. Value of Contrast Enhanced Ultrasound in Thyroid Cancer Diagnosis. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015; 6: 10–26. (in Russian)].
24. Lieng M., Qvigstad E., Dahl G.F., Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec; 32 (7): 935–40. doi: 10.1002/uog.6267.
25. Testa A.C., Ferrandina G., Fruscella E., Holsbeke C.V., Ferrazzi E., Leone F.P.G., Arduini D., Exacoustos C., Bokor D., Scambia G., Timmerman D. The Use of Contrast Transvaginal Sonography in the Diagnosis of Gynecologic Diseases. J Ultrasound Med. 2005; 24 (9): 1267–1278.
26. Greus C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). Eur Radiol. 2004 Oct; 14 Suppl 8: P11–5.
27. Чекалова М.А., Мусаева З.Р.-Б., Кряжева В.С., Кузнецов В.В., Маргарян А.Г. Опыт ультразвукового исследования с контрастным

усилением при диагностике рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 57–64. [Chekalova M.A., Musayeva Z.R., Kryazheva V.S., Kuznetsov V.V., Margaryan A.G. The experience of using ultrasound with contrast enhancement in the diagnosis of cervical cancer. Siberian journal of oncology. 2017; 16 (3): 57–64. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-57-64.

28. Sala E., Wakely S., Senior E., Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jun; 188 (6): 1577–87. doi: 10.2214/AJR.06.1196.

29. Bourgioti C., Koutoulidis V., Chatoupis K., Rodlakis A., Koureas A., Thomakos N., Mouloupoulos L.A. MRI findings before and after abdominal radical trachelectomy (ART) for cervical cancer: a prospective study and review of the literature. *Clin Radiol.* 2014 Jul; 69 (7): 678–86. doi: 10.1016/j.crad.2014.02.001.

30. Mitchell D.G., Snyder B., Coakley F., Reinhold C., Thomas G., Amendola M., Schwartz L.H., Woodward P., Pannu H., Hricak H. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (36): 5687–94.

31. Bourgioti C., Chatoupis K., Rodolakis A., Antoniou A., Tzavara C., Koutoulidis V., Mouloupoulos L.A. Incremental prognostic value of MRI in the staging of early cervical cancer: a prospective study and review of the literature. *Clin Imaging.* 2016 Jan-Feb; 40 (1): 72–8. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.09.012.

32. Jena A., Oberoi R., Rawal S., Das S.K., Pandey K.K. Parametrial invasion in carcinoma of cervix: role of MRI measured tumour volume. *Br J Radiol.* 2005; 78: 1075–1077. doi: 10.1259/bjr/36116150.

33. Sala E., Rockall A.G., Freeman S.J., Mitchell D.G., Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology.* 2013 Mar; 266 (3): 717–40. doi: 10.1148/radiol.12120315.

34. Freeman S.J., Aly A.M., Kataoka M.Y., Addley H.C., Reinhold C., Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012; 32 (6): 1805–27. doi: 10.1148/rg.326125519.

35. Amendola M.A., Hricak H., Mitchell D.G., Snyder B., Chi D.S., Long H.J., Fiorica J.V., Gatsonis C. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7454–7459. doi: 10.1200/JCO.2004.00.5397.

36. Bipat S., Glas A., van der Velden J., Zwinderman A.H., Bosuyt P.M., Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: systematic review. *Gynecol Oncol.* 2003 Oct; 91 (1): 59–66. doi:10.1007/s00330-017-4958-x.

37. Balleyguier C., Sala E., Da Cunha T., Bergman A., Brkljacic B., Danza F., Forstner R., Hamm B., Kubik-Huch R., Lopez C., Manfredi R., McHugo J., Oleaga L., Togashi K., Kinkel K. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011; 21: 1102–10. doi: 10.1007/s00330-010-1998-x.

38. Koyama T., Tamai K., Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol* 2007; 17: 2009–19. doi: 10.1007/s11547-012-0861-3.

39. Bourgioti C., Chatoupis K., Panourgias E., Tzavara C., Saris K., Rodolakis A., Mouloupoulos L.A. Endometrial vs. cervical cancer: development and pilot testing of a magnetic resonance imaging (MRI) scoring system for predicting tumor origin of uterine carcinomas of indeterminate histology. *Abdom Imaging.* 2015; 40: 2529–2540. doi: 10.1007/s00261-015-0399-7.

40. Nougaret S., Tirumani S.H., Addley H., Pandey H., Sala E., Reinhold C. Pearls and pitfalls in MRI of gynecologic malignancy with diffusion-weighted technique. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Feb; 200 (2): 261–76. doi: 10.2214/AJR.12.9713.

41. Lucas R., Lopes Dias J., Cunha T.M. Added value of diffusion-weighted MRI in detection of cervical cancer recurrence: comparison with morphologic and dynamic contrast-enhanced MRI sequences. *Diagn Interv Radiol.* 2015 Sep-Oct; 21 (5): 368–75. doi: 10.5152/dir.2015.14427.

42. Kidd E.A., Spencer C.R., Huettner P.C., Siegel B.A., Dehdashti F., Rader J.S., Grigsby P.W. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. *Cancer.* 2009; 115 (15): 3548–54. doi: 10.1002/cncr.24400.

43. Sugawara Y., Eisbruch A., Kosuda S., Recker B.E., Kison P.V., Wahl R.L. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1125–31.

44. Basu S., Li G., Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Jan; 9 (1): 75–96. doi: 10.1586/14737140.9.1.75.

45. Buchbender C., Heusner T.A., Lauenstein T.C., Bockisch A., Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. *J Nucl Med* 2012; 53: 928–38. doi: 10.2967/jnumed.112.105338.

46. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May; 105 (2): 103–4.

47. Kidd E.A., Siegel B.A., Dehdashti F., Grigsby P.W. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007; 110: 1738–44. doi: 10.1002/cncr.22974.

48. Herrera F.G., Prior J.I. The role of PET/CT in cervical cancer. *Front Oncol.* 2013 Feb 26; 3: 34. doi: 10.3389/fonc.2013.00034.

49. Gouy S., Morice P., Narducci F., Uzan C., Gilmore J., Kolesnikov-Gauthier H., Querleu D., Haie-Meder C., Leblanc E. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.* 2012 May; 13 (5): e212–20. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70011-6.

50. De Gaetano A.M., Calcagni M.L., Ruffini V., Valentini A.L., Gui B., Giordano A., Bonomo L. Imaging of gynecologic malignancies with FDG PET-CT: case examples, physiologic activity, and pitfalls. *Abdom Imaging.* 2009 Nov; 34 (6): 696–711. doi: 10.1007/s00261-008-9457-8.

51. Kidd E.A., Siegel B.A., Dehdashti F., Rader J.S., Mutch D.G., Powell M.A., Grigsby P.W. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20; 28 (12): 2108–13. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4151.

52. Kidd E.A., Siegel B.A., Dehdashti F., Grigsby P.W. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2010; 116: 1469–75. doi: 10.1002/cncr.24972.

53. Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Womens Health (Lond).* 2010 Mar; 6 (2): 251–67. doi: 10.2217/whe.10.7.

54. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Cervical cancer. Version 3. 2013. [Internet]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (cited 22.04.2014).

55. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria [Internet]. URL: <http://www.acr.org/w/media/ACR/Documents/App-Criteria/Diagnostic/PretreatmentPlanningInvasiveCancerCervix> (cited 22.04.2014).

56. Hricak H., Gatsonis C., Coakley F.V., Snyder B., Reinhold C., Schwartz L.H., Woodward P.J., Pannu H.K., Amendola M., Mitchell D.G. Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability. *Radiology.* 2007; 245: 491–8. doi: 10.1148/radiol.2452061983.

57. Wang J.Z., Mayr N.A., Zhang D., Li K., Grecula J.C., Montebello J.F., Lo S.S., Yuh W.T. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: the predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy. *Cancer.* 2010 Nov 1; 116 (21): 5093–101. doi: 10.1002/cncr.25260.

58. Kim Y.B., Lee I.J., Kim S.Y., Kim J.W., Yoon H.I., Kim S.W., Kim S., Kim Y.T., Suh C.O., Kim G.E. Tumor heterogeneity of FIGO stage III carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1; 75 (5): 1323–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.081.

59. Pötter R., Georg P., Dimopoulos J.C., Grimm M., Berger D., Nesvacil N., Georg D., Schmid M.P., Reinthaller A., Sturdza A., Kirisits C. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Jul; 100 (1): 116–23. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.012.

60. Brocker K.A., Alt C.D., Eichbaum M., Sohn C., Kauczor H.U., Hallscheidt P. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT: part 1. *Strahlenther Onkol.* 2011 Oct; 187 (10): 611–8. doi: 10.1007/s00066-011-4001-0.

61. Bjurberg M., Kjellén E., Ohlsson T., Bendahl P.O., Brun E. Prediction of patient outcome with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography early during radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Dec; 19 (9): 1600–5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181e00359.

Поступила/Received 05.12.18
Принята в печать/Accepted 26.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухачёва Наталия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nataly-tru@yandex.ru. SPIN-код: 5707-6093. ORCID: 0000-0001-8114-2200. Researcher ID (WOS): C-8988-2012.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Authors ID (Scopus): 7006413170.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. ORCID: 0000-0002-6854-8940. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Authors ID (Scopus): 7004921120.

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3000-6564. ORCID: 0000-0001-8114-2200. Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Authors ID (Scopus): 57189002111.

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2079-2370. ORCID: 0000-0003-3187-3659. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Authors ID (Scopus): 56612273600.

Величко Светлана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3424-1996. AuthorID (РИНЦ): 287069. Authors ID (Scopus): 35850048200.

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4769-0636. ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia G. Truhacheva, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8114-2200. Researcher ID (WOS): C-8988-2012.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Authors ID (Scopus): 7006413170.

Larisa A. Kolomiets, MD, Professor, Head of Gynecologic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor of Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6854-8940. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Authors ID (Scopus): 7004921120.

Anna V. Usova, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8114-2200. Researcher ID (WOS): C-8968-2012. Authors ID (Scopus): 57189002111.

Evgeny G. Grigoriev, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3187-3659. Researcher ID (WOS): C-8959-2012. Authors ID (Scopus): 56612273600.

Svetlana A. Velichko, MD, DSc, Professor, Principal Investigator, Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Authors ID (Scopus): 35850048200.

Olga N. Churuksaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecologic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3439-8830. Researcher ID (WOS): C-8601-2012. Authors ID (Scopus): 6504391579.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Каюкова Е.В.* Возможности жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-92-101.
For citation: *Kayukova E.V.* Role of liquid biopsy in the detection and monitoring of cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 92–101. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-92-101.

ВОЗМОЖНОСТИ ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА

Е.В. Каюкова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия
Россия, г. Чита, 672000, ул. Горького, 39А. E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Аннотация

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного и трудоспособного возраста. Цитологический скрининг не всегда эффективен по ряду причин, поэтому актуальным является поиск новых предиктивных маркеров малигнизации цервикального эпителия. В качестве новой опции с позиции персонализированного подхода в диагностике и мониторинге РШМ в настоящее время рассматривается жидкостная биопсия. Это совокупность методик по определению дериватов опухоли в биологических средах, чаще всего в крови: циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующие ДНК, РНК, экзосомы и др. **Цель исследования** – анализ данных о возможности использования жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака. **Материал и методы.** Источники литературы по теме исследования, найденные в системах PubMed и Elibrary за последние 10 лет. **Результаты.** Наиболее изученными неинвазивными биомаркерами РШМ являются циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующая опухолевая ДНК, РНК и экзосомы, которые играют ключевую роль в цервикальном канцерогенезе, отражают химио- и радиочувствительность опухолевых клеток, наряду с уже известными клинико-морфологическими прогностическими критериями определяют прогноз РШМ. В настоящее время жидкостная биопсия рассматривается как перспективный современный метод диагностики и мониторинга течения РШМ. Диагностическая ценность этого метода исследования заключается в возможности прогнозирования течения РШМ и определения чувствительности к специализированным видам лечения. Учитывая её большой диагностический потенциал, не исключается возможность использования жидкостной биопсии в качестве скринирующей методики РШМ. Однако подобного рода утверждения требуют продолжения исследований в этом направлении. Кроме того, учитывая появляющиеся новые сведения о молекулярном канцерогенезе РШМ, жидкостная биопсия может быть использована и как основа для разработки таргетной терапии местнораспространенного и генерализованного цервикального рака. **Выводы.** Имеющиеся данные указывают на потенциальную возможность использования жидкостной биопсии как метода неинвазивного мониторинга течения РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, жидкостная биопсия, циркулирующие опухолевые клетки, мРНК, экзосомы, цДНК, цРНК, мутация, прогноз.

ROLE OF LIQUID BIOPSY IN THE DETECTION AND MONITORING OF CERVICAL CANCER

E.V. Kayukova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorky Street, 672000-Chita, Russia. E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Abstract

Cervical cancer is one of the most common cancers among women of reproductive age. The cytological screening is not always effective and appropriate, therefore the search for new predictive markers of the cervical cancer are of great importance. There are no biomarkers for monitoring patients previously treated

for cervical cancer. Liquid biopsy is a new option of personalized approach to the detection and monitoring of cervical cancer. It is a set of methods for determining the derivatives of a tumor in biological media, most often in the blood: circulating tumor cells, circulating DNA, RNA, exosomes, etc. **The purpose of the study** was to analyze data on the role of liquid biopsy in the diagnosis and monitoring of cervical cancer. **Material and Methods.** We analyzed publications available from PubMed, Elibrary over the past 10 years. **Results.** Circulating tumor cells, circulating tumor DNA and exosomes are the most studied cancer non-invasive biomarkers. These circulating biomarkers play a key role in the understanding of cervical carcinogenesis, chemo- and radioresistance. Currently, liquid biopsy is considered as a promising modern method for the detection and monitoring of cervical cancer. The diagnostic efficiency of this method is good, so it can be used for cervical cancer screening. However, such statements require further research in this direction. In addition, given the emerging information on the molecular carcinogenesis of cervical cancer, liquid biopsy can also be used as a basis for the development of targeted therapy for locally advanced and generalized cervical cancer. **Conclusion.** Liquid biopsy is the non-invasive method of cervical cancer monitoring.

Key words: cervical cancer, liquid biopsy, circulating tumor cells, mRNA, exosomes, cDNA, cRNA, mutation, prognosis.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических диагнозов у женщин во всем мире. Актуальность проблемы определяется социально-экономической значимостью этого заболевания с учетом возрастной структуры: болеют преимущественно женщины трудоспособного и репродуктивного возраста [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2017 г. в России 34,38 % первичных случаев РШМ были диагностированы в запущенных стадиях, несмотря на проводимый скрининг среди населения [2]. Следуя рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цервикальный скрининг должен включать PAP- или жидкостную цитологию совместно с ВПЧ-тестированием (вирус папилломы человека) [3]. Наряду с неоспоримыми достоинствами существующей скрининговой программы известен и ряд ее недостатков. Что касается цитологического скрининга, то это большое количество цитологических классификаций, что создает трудности в интерпретации полученных результатов; низкая чувствительность (30–87 %), что требует проведения повторных исследований и уточняющих методов диагностики; ошибки, связанные с неправильным взятием мазков или неверной трактовкой результатов цитологами. Среди главных недостатков ПЦР-тестирования (полимеразно-цепная реакция) ВПЧ-инфекции можно назвать гипердиагностику, так как в 80 % случаев инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса [4]. Биопсия опухоли шейки матки, используемая для верификации диагноза, отражает состояние только первичной опухоли. Вместе с тем понимание модификации раковой клетки в процессе прогрессирования опухолевого процесса очень важно для персонализации лечения таких больных, учитывая гетерогенность многочисленных опухолевых субклонов в процессе эволюции онкологического процесса. Кроме того, не разработаны биомаркеры для осуществления мониторинга за ранее лечеными больными РШМ. Все вышеперечисленное инициирует про-

должающийся поиск новых методик для контроля над цервикальным раком, среди которых особое место занимает жидкостная биопсия.

Внедрение жидкостной биопсии тесно связано с развитием персонализированной медицины, ее принцип заключается в определении дериватов опухоли в биологических средах, чаще всего в крови: циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), циркулирующие ДНК, РНК (цДНК и цРНК), экзосомы и др. Использование этого метода диагностики актуально по нескольким причинам: верификация первичной опухоли (около 30 % онкологических больных, чаще всего при раке поджелудочной железы, печени, легкого, не могут быть подвергнуты инвазивным методам исследования из-за труднодоступного расположения опухоли или тяжелого состояния); стратификация и определение прогноза заболевания; оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (в процессе лечения опухоль способна приобретать химио- и радиорезистентность, персонализация лечения, выявление рецидива и метастазов) [2, 5, 6].

При проведении жидкостной биопсии возможно изучение следующих параметров:

- ЦОК – пул злокачественных клеток, сепарировавшихся от первичной опухоли и персистирующих в кровотоке. Их детекция является признаком гематогенной диссеминации при многих злокачественных неоплазиях, что коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью [5, 7].

- цДНК, цРНК представляют собой часть обнаруживаемого в крови человека внеклеточного пула циркулирующих нуклеиновых кислот, который несет огромное количество молекулярно-генетической информации об опухоли [5]. Уже известна роль некоторых из них в канцерогенезе рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и других [8].

- Экзосомы – мембранные везикулы, играющие роль в межклеточной коммуникации за счет транспортировки функциональных биомолекул (микроРНК, липиды, белки, низкомолекулярные соединения), тем самым потенцируя различные

звенья канцерогенеза: модификация микроокружения, увеличение инвазивной способности опухолевых клеток, усиление ангиогенеза, формирование механизмов лекарственной устойчивости, активация онкогенных и антиапоптотических сигнальных путей, подавление противоопухолевого иммунитета и др. [9].

В настоящее время проводится большое количество исследований с целью изучения жидкостной биопсии как клинически и экономически оправданного способа диагностики многих неоплазий [10]. Несмотря на то, что уже продемонстрирована эффективность этого метода при выявлении мутаций EGFR, PIK3CA, BRAF, KRAS, HER2, ALK, PDGFR и KIT для некоторых видов рака [8, 10], использование жидкостной биопсии в качестве альтернативы трепан-биопсии для верификации многих онкозаболеваний требует дальнейшей валидации. В настоящее время FDA одобрила использование жидкостной биопсии в качестве дополнительного метода диагностики немелкоклеточного рака легкого для выявления EGFR-статуса и решения вопроса о подборе таргетной терапии [10].

ЦОК и рак шейки матки

Определение ЦОК в крови пациентов связано с детекцией клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркеры эпителиальных стволовых клеток (EpCAM, CK7 и CK19) [11]. Наиболее часто для этого используют метод CellSearch [12]. Однако есть данные, указывающие на то, что не стоит полагаться только на эпителиальные характеристики клеток, поскольку в процессе прогрессирования заболевания ЦОК могут приобретать и мезенхимальную дифференцировку, вступая в мезенхимально-эпителиальный переход [13]. Для того чтобы выявить весь пул ЦОК, необходимо оценивать размер клеток (метод ISET), при этом чувствительность теста больше, чем у CellSearch, или использовать методики с диэлектрофорезом [14, 15]. Современные технологии позволяют не только выявить ЦОК, но и произвести исследование транскриптома, генома, метилома и протеома отдельной клетки, что является истинным отражением персонализированной медицины, для проведения диагностики, в том числе молекулярно-генетической, выбора индивидуализированного лечения, мониторинга за опухолевым процессом [16].

С. Pfitzner et al. в 2014 г. впервые использовали цифровую ПЦР с обратной транскрипцией для выявления транскриптов онкогенных вирусов папилломы человека для идентификации ЦОК у больных цервикальным раком [11]. У 66,6 % больных с местнораспространенными и генерализованными формами РШМ были детектированы ЦОК, что коррелировало с неблагоприятным прогнозом, рецидивом заболевания и возникновением отдаленных метастазов. Однако у 1 из 7 пациенток

с I стадией заболевания также выявлены ЦОК, но в процессе последующего наблюдения в течение 30 мес прогрессирования заболевания не было диагностировано. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения свойств и молекулярных особенностей ЦОК с целью улучшения стратификации пациентов по риску прогрессирования заболевания.

D.J. Peeters et al. [17] изучили экспрессию 105 генов ЦОК, выделенных из периферической и центральной венозной крови в двух группах больных: 1 – метастатический рак молочной железы, 2 – генерализованный РШМ. Предпосылкой для исследования послужило выявление у части пациенток с метастатическим раком молочной железы и шейки матки в центральной венозной крови значимо большего количества ЦОК, чем в периферическом кровотоке. В обеих группах транскрипционные характеристики ЦОК, выделенных из периферической и центральной венозной крови, были идентичными.

C. Scheungraber et al. изучали ЦОК в крови и диссеминированные опухолевые клетки (ДОК) в пунктатах костного мозга у больных инвазивными формами РШМ I–IV стадий. У 6 из 24 пациенток результат оказался положительным. Авторы обнаружили наличие достоверной связи между уровнем ДОК и риском рецидивирования заболевания ($p=0,013$) и выживаемостью пациенток ($p=0,0054$) [18].

T. Fehm et al. провели двуцентровое исследование, проанализировав корреляцию ДОК положительного статуса у больных с различными стадиями рака шейки матки с основными клинкоморфологическими и прогностическими показателями [10]. В анализ были включены 325 пациенток, пролеченных в 1994–2010 гг. ДОК были выявлены у 73 (22 %) больных. Частота их обнаружения коррелировала со стадией первичной опухоли: T1 – 18 % (T1a – 13 %, T1b – 19 %), T2 – 30 %, T3–4 – 45 % ($p=0,007$) и наличием регионарных метастазов. У 32 % пациенток с метастазами в регионарных лимфоузлах были детектированы ДОК, тогда как у больных с N0 – в 18 % ($p=0,009$). Не выявлено достоверных корреляций между положительным ДОК-статусом и степенью дифференцировки опухоли, возрастом и общей выживаемостью [10]. Аналогичные данные были получены С. Walter et al. [19]. Одним из возможных объяснений отсутствия прогностической значимости положительного ДОК-статуса может служить неактивное состояние ДОК, которое может наблюдаться годами и десятилетиями, что хорошо изучено при раке молочной железы [20].

цДНК и рак шейки матки

цДНК является одним из кандидатов для использования в качестве биомаркера, позволяющего судить о течении онкологического заболевания.

Ее источником чаще всего оказываются апоптотические или некротизированные клетки (пассивный механизм образования цДНК). Активный путь образования заключается в синтезе цДНК опухолевой клеткой, что, скорее всего, приводит к запуску сигнальных митотических каскадов и прогрессированию заболевания [21].

В большинстве случаев уже имеющиеся исследования цДНК при РШМ посвящены возможности их использования в качестве предиктора и мониторинга этого заболевания. В частности, М. Campitelli et al. оценивали уровень цДНК в крови пациенток с инвазивными формами РШМ, ассоциированного с ВПЧ, параллельно определялась ДНК этого вируса. цДНК выявлена у большинства больных (11 из 16), причем с увеличением стадии онкологического заболевания ее концентрация увеличивалась. ДНК ВПЧ была зарегистрирована в 13 случаях. Негативный результат был характерен для РШМ Ib стадии (3 пациентки). Затем авторы провели мониторинг уровня цДНК и ДНК ВПЧ после лечения у 2 больных. В первом случае пациентка с РШМ Ib стадии получила химиолучевое неоадьювантное лечение с последующей операцией. В процессе лечения уровень цДНК снижился и достиг нуля после радикальной операции. Однако через 2 мес у больной появились метастазы в печени и цДНК вновь определялась. В дальнейшем зарегистрировано повышение уровня цДНК на фоне метастатического поражения абдоминальных лимфоузлов. Во втором случае динамика уровня цДНК была идентична. Пациентка с РШМ IVa стадии получила химиолучевое лечение, после завершения которого на фоне негативной МРТ-картины зарегистрирован рост уровня цДНК. Через 4 мес у больной выявлено прогрессирование за счет поражения парааортальных лимфоузлов на фоне нарастания уровня цДНК. Авторы исследования заключают, что во время лечения больных с инвазивными формами РШМ уровень цДНК может иметь прогностическое значение, а также служить маркером оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Колебания уровня цДНК, вероятно, можно использовать как предиктор минимальной остаточной опухоли, ранней диагностики субклинического рецидива и прогрессирования заболевания при мониторинге РШМ [22].

В литературе нами найден ряд работ по изучению трансрентальных вирусных ДНК (пул цДНК, прошедший почечный барьер), определяемых в моче методом ПЦР, а также с помощью капиллярного электрофореза как способ скрининга РШМ. Однако в большинстве из них сообщается о низкой чувствительности и небольшой специфичности этого способа по сравнению с цитологической диагностикой [23–26].

Некоторые экспериментальные исследования касаются выявления точечных мутаций цДНК для стратификации групп риска пациенток с РШМ и

возможности индивидуализации их лечения. Исследование Т. Chung et al посвящено изучению двух точечных мутаций в гене PIK3CA циркулирующей опухолевой ДНК: p.E542K и p.E545K – с использованием цифровой ПЦР. Объектом исследования служила плазма крови больных РШМ. У 22,2 % пациенток были выявлены мутации исследуемого гена, что коррелировало с худшим течением онкологического заболевания [27].

Таким образом, диагностическая ценность выявления цДНК определяется возможностью прогнозирования течения РШМ, выявлением чувствительности к специализированным видам лечения. Применение современных высокоточных методов молекулярно-генетического анализа позволит в перспективе рассмотреть использование этого направления в качестве основы для разработки точечных мишеней для персонализированной терапии. Кроме того, продолжаются экспериментальные исследования по неинвазивным методам цервикального скрининга, в том числе с применением методик выявления цДНК.

цРНК и рак шейки матки

цРНК являются важными медиаторами внутриклеточной активности с тканевыми специфическими характеристиками. В крови могут быть детектированы некодирующие РНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК, которые могут циркулировать как в составе нуклеопротеиновых комплексов, так и в составе экзосом [28].

Длинные некодирующие РНК (LncRNA) – молекулы РНК с длиной более 200 нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Они располагаются в ядре и в цитоплазме и регулируют основные процессы в клетке: экспрессия генов, клеточная дифференцировка, пролиферация, апоптоз и др. Кроме того, есть данные о том, что длинные некодирующие РНК участвуют и в канцерогенезе многих неоплазий [29]. Их характерной особенностью является тканевая специфичность, что в настоящее время используется в экспериментальной медицине для разработки новых методов диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний [30].

В таблице приведены данные об основных LncRN с доказанной ролью в цервикальном канцерогенезе. Учитывая многообразие LncRN и появляющуюся информацию об их участии в развитии злокачественных опухолей, интересной представляется работа ученых из Китая, которые на небольшой выборке (n=43) изучили экспрессию LncRNA в малигнизированных клетках и клетках пограничных здоровых участков цервикального эпителия и попытались классифицировать их. Было выявлено 3356 длинных некодируемых РНК, разделенных на следующие группы:

- смысловые LncRNAs (из них 331 – гиперэкспрессированы, 175 – гипоекспрессированы): пере-

Основные LncRN с доказанной ролью в цервикальном канцерогенезе

LncRNA	Динамика	Метод исследования	Мишень	Связь с биологическими процессами и клиническими характеристиками заболевания	Источник литературы
NEAT1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	АКТ / PI3K-сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, инвазию опухолевых клеток	[31]
BCAR4	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Усиливает пролиферацию, миграцию опухолевых клеток, способствует процессу эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП)	[32]
FEZF1-AS1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	АКТ/PI3K путь	Независимый отрицательный прогностический фактор, надежно коррелирует с низкой степенью дифференцировки, наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, общей выживаемостью	[33]
BLACAT1	Повышается	ПЦР в режиме реального времени	Wnt / β -catenin сигнальный путь	Независимый прогностический фактор, положительно коррелирует с наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, степенью дифференцировки, пациенты с высокой экспрессией BLACAT1 имеют худшую общую и безрецидивную выживаемость	[34]
MORT	Снижен	ПЦР в режиме реального времени	Метилирование ДНК	Независимый неблагоприятный прогностический фактор	[35]
PCAT-1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Ингибирование экспрессии c-Мус	Усиливает пролиферацию, инвазию, метастазирование	[36]
RP11-396F22.1	Повышен	Гибридизация in situ	Нет данных	Усиливает пролиферацию, миграцию, ингибирует апоптоз, положительно коррелирует с наличием отдаленных метастазов, стадией опухоли, степенью дифференцировки, обратно коррелирует с уровнем общей и безрецидивной выживаемости	[37]
HOTAIR и STAT3	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Регулирует экспрессию VEGF, MMP-9 и генов, участвующих в регуляции ЭМП	Усиливает пролиферацию, миграцию, инвазивную способность опухолевых клеток	[38]
GAS5	Снижен	ПЦР в режиме реального времени Гибридизация in situ	Модулирует экспрессию гена p24, повышает уровень клеточного транскрипционного фактора E2F1, блокирует киназу CDK6, регулирует фосфорилирование Act	Коррелирует со стадией, уровнем пролиферации, метастатическим потенциалом опухоли, плохим прогнозом, определяет резистентность к цисплатину	[39]
CCAT1		ПЦР в режиме реального времени Проточная цитометрия Иммунопреципитация	Wnt сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, ингибирует апоптоз опухолевых клеток	[40]
CCAT2	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Уменьшение экспрессии N-кадгерина, виментина и повышение экспрессии E-кадгерина	Независимый фактор неблагоприятного прогноза, усиливает рост, пролиферацию, миграцию, ЭМП	[41]
UCA1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Усиливает гликолиз	Радиорезистентность	[42]
BDNF-AS	Понижен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Ингибирует пролиферацию и миграцию	[43]
XL0C_008466	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Регулирует экспрессию РНК-874, увеличивает активность MMP-2, X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP)	Усиливает пролиферацию клеток	[44]
ZNF667-AS1	Понижен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Отрицательно коррелирует со стадией опухоли, показателем общей выживаемости	[45]
XIST	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Нет данных	Фактор благоприятного прогноза у больных местнораспространенным РШМ после химиолучевой терапии	[46]
BCYRN1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Активирует MMP-2 и факторы роста сосудистых эндотелиальных клеток путем увеличения экспрессии mРНК-138	Усиливает пролиферацию, метастазирование	[47]
PVT1	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	Ингибирует экспрессию mРНК-200b	Коррелирует со стадией, плохим прогнозом, высоким уровнем пролиферации	[48]
SRA	Повышен	ПЦР в режиме реального времени	NOTCH-сигнальный путь	Усиливает пролиферацию, инвазию опухолевых клеток	[49]
MALAT1	Снижен	ПЦР в режиме реального времени	Дисрегуляция белка DNMT1, модулирующего метилирование ДНК	Моделирует ЭМП	[50]

крывают один или несколько экзонов транскриптов на одной и той же цепи;

- антисмысловые LncRNAs: перекрывают один или несколько экзонов другого транскрипта на противоположной цепи (из них 355 – гиперэкспрессированы, 263 – гипоекспрессированы);

- двунаправленные LncRNAs: могут регулировать экспрессию соседних генов за счет эпигенетической модификации (из них 140 – гиперэкспрессированы, 63 – гипоекспрессированы);

- интронные LncRNAs: расположены внутри интрона другого транскрипта (из них 415 – гиперэкспрессированы, 345 – гипоекспрессированы);

- межгенные LncRNAs: взаимодействуют между двумя генами (из них 613 – гиперэкспрессированы, 808 – гипоекспрессированы) [51].

Таким образом, LncRNAs рассматриваются как участники цервикального канцерогенеза, выступающие как опухолевые супрессоры и/или онкогены, хотя тонкие молекулярные механизмы их взаимодействия полностью еще не изучены.

микроРНК – одноцепочечные небольшие некодируемые РНК длиной 19–25 нуклеотидов, играющие важную роль в экспрессии генов, регулирующие основные звенья канцерогенеза. Для оценки циркулирующих мРНК используются разнообразные методы исследования: секвенирование, блоттинг, клонирование и обратная транскрипционно-полимеразная цепная реакция. В настоящее время мРНК рассматриваются как мишень для генной терапии, учитывая их влияние на экспрессию генов, ответственных за все биологические процессы в клетке [52]. В базе данных MiRBase имеются сведения о 157 микроРНК, участвующих в цервикальном канцерогенезе.

Найденные нами обзоры и метаанализы указывают на изменяющийся профиль многочисленных микроРНК в процессе цервикального канцерогенеза, их взаимосвязь с биологическими характеристиками опухоли и прогрессированием процесса, а также вовлеченность в регуляцию сигнальных путей в клетке [52–57].

Согласно данным A. Lopez et al. [54], в малигнизированных клетках цервикального эпителия по сравнению со здоровыми образцами тканей количество восемнадцати микроРНК повышено (микроРНК-10b, микроРНК-15a, микроРНК-16, микроРНК-17, микроРНК-20b, микроРНК-21, микроРНК-93, микроРНК-106a, микроРНК-106b, микроРНК-130b, микроРНК-146b 5p, микроРНК-155, микроРНК-185, микроРНК-195, микроРНК-339-5p, микроРНК-625, микроРНК-941 и микроРНК-1224-5p) и шестнадцать – снижено (микроРНК-99a, микроРНК-100, микроРНК-125b, микроРНК-139-5p, микроРНК-139-3p, микроРНК-145, микроРНК-199a, микроРНК-199b-5p, микроРНК-149, микроРНК-328, микроРНК-375, микроРНК-379, микроРНК-381, микроРНК-497, микроРНК-574-3p и микроРНК-617).

Большое исследование по изучению влияния ВПЧ-индуцированного канцерогенеза на уровень внутриклеточных и экзосомальных микроРНК провели ученые из Германии [58]. Подавление E6 и E7 онкогенов в клетках цервикального рака влияет на 10 из 52 внутриклеточных мРНК: снижается уровень микроРНК-17-5p, микроРНК-186-5p, микроРНК-378a-3p, микроРНК-378f, микроРНК-629-5p и микроРНК-7-5p и повышается микроРНК-143-3p, микроРНК-23a-3p, микроРНК-23b-3p и микроРНК-27b-3p. В целом ученые делают вывод, что экспрессия E6 и E7 онкогенов в клетках цервикального эпителия приводит к увеличению концентраций пролиферативных и антиапоптотических микроРНК на фоне снижения пула антиапоптотических и антипролиферативных аналогов, тем самым поддерживая цервикальный канцерогенез [58].

C.J. Tseng et al. [59] диагностировали микроРНК гена HPV E6 в периферической крови у больных с местнораспространенным РШМ и оценивали его взаимосвязь с прогностическими факторами. У 18 (51,4 %) из 35 больных РШМ, инфицированных ВПЧ, была выявлена микроРНК, что коррелировало с размером опухоли более 4 см ($p=0,03$) и наличием метастазов в тазовых лимфоузлах ($p=0,03$). Кроме того, у 10 из 18 пациенток, в среднем через 20,7 мес, развился рецидив заболевания, тогда как у 3 из 17 больных без детекции микроРНК рецидив возник в среднем через 12,6 мес. Авторы указывают на наличие значимой связи между наличием микроРНК ВПЧ E6 в крови и появлением отдаленных метастазов ($p=0,01$).

Доказано, что экспрессия определенных микроРНК влияет на фенотип клетки путем регуляции основных сигнальных путей, ответственных за дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, клеточный цикл, старение и др. Экспрессия микроРНК-886-5p уменьшает апоптоз в клетках РШМ путем дисрегуляции функции проапоптотического белка Bax [60]. Гиперэкспрессия микроРНК-10A приводит к дерегулированию MAPK и RAK каскадов, что способствует пролиферации, инвазии и миграции клеток цервикального рака [56]. Высокий уровень микроРНК-21 провоцирует формирование химиорезистентного клона опухолевых клеток [57]. Гиперэкспрессия микроРНК-1, микроРНК-99b-5p, микроРНК-126-3p, микроРНК-140-5p, микроРНК-196a-5p, микроРНК-199a-3p, микроРНК-218 и микроРНК-2497 приводит к активации PI3K/AKT3 сигнального пути, поддерживая основные звенья цервикального канцерогенеза [61]. Таким образом, aberrантная экспрессия клеточных микроРНК рассматривается как необходимое звено цервикального канцерогенеза.

Экзосомы и рак шейки матки

Экзосомы, обладая протуморогенными свойствами, модулируют течение онкологического

процесса, что обусловлено как непосредственно прямыми эффектами за счет возможности передачи биомолекул (ДНК, микроРНК, белки и др.) между клетками, так и косвенными – за счет ремоделирования микроокружения. Источником экзосом могут быть опухолевые клетки и клетки микроокружения. Используя современные методы молекулярно-генетического анализа, возможно секвенирование всей экзосомальной ДНК, РНК, получение комплексной информации об опухоли для индивидуализации лечения и оценки риска прогрессирования [62].

Механизмы экзосом-опосредованного цервикального канцерогенеза до конца еще полностью не изучены. Известно, что HeLa-клетки, инфицированные ВПЧ 18 типа, активно секретируют экзосомы, содержащие белки-ингибиторы апоптоза (IAP, inhibitors of apoptosis protein): сурвивин, клеточный ингибитор белка апоптоза (с-IAP), X-связанный ингибитор белка апоптоза 1/2 (XIAP1/2) [63]. В процессе ВПЧ-индуцированной трансформации клеток плоского эпителия происходит модификация состава экзосомальной микроРНК. In vitro выявлены изменения экспрессии микроРНК-16-5р, микроРНК-21-5р, микроРНК-200b-3р, микроРНК-205-5р, микроРНК-222-3р, микроРНК-320a, микроРНК-378-3р. Интересно отметить, что микроРНК, выборочно упакованные в экзосомы, ингибируют апоптоз и некроз, а также стимулируют пролиферацию клеток. Таким образом, можно утверждать о переносе онкогенных мРНК в процессе ВПЧ-опосредованного канцерогенеза [64]. Установлено, что состав экзосомальных РНК варьирует от гистологического вида опухоли. Экспрессия онкогенов ВПЧ Е6 и Е7 в клетках аденокарциномы шейки матки приводит к снижению пула микроРНК-184 и микроРНК-27a, что способствует увеличению пролиферации, инвазии и метастазированию клеток. В культуре ВПЧ-инфицированных Hela-клеток состав экзосомальных микроРНК иной: высокий уровень экзосомальных let-7d-5р, микроРНК-20a-5р, микроРНК-378a-3р, микроРНК-423-3р, микроРНК-7-5р, микроРНК-92a-3р и низкое содержание микроРНК-21-5р. В целом устойчивая экспрессия онкогенов ВПЧ Е6 и Е7 в клетках цервикального эпителия связана с изменениями состава экзосомальных микроРНК с преобладанием мРНК, стимулирующих пролиферацию и ингибирующих апоптоз опухолевых клеток [65].

Пока не известны механизмы модификации опухолевого микроокружения с участием экзосом при ВПЧ-индуцированных раках. Понимание таких звеньев канцерогенеза имеет важное значение

для обнаружения причин химио- и радиорезистентности и выявления новых мишеней таргетной терапии. Учитывая участие экзосом в канцерогенезе, имеющиеся сведения о модификации их состава в процессе развития опухолей, перспективным направлением в молекулярной онкологии является использование экзосом и их компонентов в качестве биомаркеров опухолей. В частности, зарегистрированы аномально высокие уровни экзосомальных микроРНК-21 и микроРНК-146a в цервико-вагинальном лаваже, что определяет возможность их использования в качестве неинвазивного маркера диагностики РШМ [66].

Применение экзосом в иммунотерапии злокачественных опухолей представляет собой совершенно новую эру в онкологии, основанную на использовании дендритных клеток (ДК) в качестве мощного активатора поликлеточного противоопухолевого иммунного ответа за счет антигенпрезентирующей функции. Незрелые ДК путем эндоцитоза захватывают экзосомы опухолевых клеток и «представляют» их Т-лимфоцитам, запуская иммунный ответ. Экспериментальную работу выполнила группа ученых из Китая в 2018 г., подтвердив возможность стимуляции противоопухолевого иммунного ответа in vitro с использованием выделенных экзосом на культуре Hela-клеток [67].

В литературе есть данные о I фазе клинических исследований по использованию экзосом для вакцинотерапии колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, меланомы [68]. Что касается РШМ, то сведений по использованию экзосом для вакцинотерапии больных, страдающих этим заболеванием, не найдено.

Заключение

Жидкостная биопсия может являться перспективным методом диагностики и мониторинга течения РШМ. Определение ЦОК, цДНК, экзосом рассматривается как важный прогностический фактор, наряду с такими параметрами, как стадия, лимфоваскулярная инвазия, наличие лимфо- и гематогенных метастазов, степень дифференцировки опухоли, инвазия параметриев, возраст. Учитывая большой диагностический потенциал, не исключается возможность использования жидкостной биопсии в качестве скринирующей методики РШМ. Однако подобного рода утверждения требуют продолжения исследований. Кроме того, учитывая новые сведения о молекулярном канцерогенезе РШМ, жидкостная биопсия может быть использована для разработки таргетной терапии цервикального рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shah S.S., Senapati S., Klacsmann F., Miller D.L., Johnson J.J., Chang H.C., Stack M.S. Current Technologies and Recent Developments for Screening of HPV-Associated Cervical and Oropharyngeal Cancers. *Cancers* (Basel). 2016 Sep 9; 8 (9). pii: E85. doi: 10.3390/cancers8090085.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236. (in Russian)].

3. Информационная записка ВОЗ: Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин. 2013. 16. [WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2013. 16. (in Russian)].
4. Каюкова Е.В., Каюкова Т.В. Возможности онкомаркеров в выявлении рака шейки матки. Забайкальский медицинский журнал. 2015; 1: 38–44. [Kayukova E.V., Kayukova T.V. Possibilities of tumor markers in detecting cervical cancer. Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal. 2015; 1: 38–44. (in Russian)].
5. Jia S., Zhang R., Li Z., Li J. Clinical and biological significance of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes as biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017 Apr 18; 8 (33): 55632–55645. doi: 10.18632/oncotarget.17184.
6. Quandt D., Zucht H.D., Amann A., Wulf-Goldenberg A., Borrebach C., Cannarile M., Lambrechts D., Oberacher H., Garrett J., Nayak T., Kazinski M., Massie C., Schwarzenbach H., Maio M., Prins R., Wendik B., Hockett R., Enderle D., Noerholm M., Hendriks H., Zwierzina H., Seliger B. Implementing liquid biopsies into clinical decision making for cancer immunotherapy. *Oncotarget*. 2017 Jul 18; 8 (29): 48507–48520. doi: 10.18632/oncotarget.17397.
7. Каюкова Е.В., Каюкова Т.В. Современные представления о канцерогенезе. Забайкальский медицинский журнал. 2017; 4: 39–43. [Kayukova E.V., Kayukova T.V. Modern ideas about carcinogenesis. Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal. 2017; 4: 39–43. (in Russian)].
8. Arneith B. Update on the types and usage of liquid biopsies in the clinical setting: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018 May 4; 18 (1): 527. doi: 10.1186/s12885-018-4433-3.
9. Tai Y.L., Chen K.C., Hsieh J.T., Shen T.L. Exosomes in cancer development and clinical applications. *Cancer Sci*. 2018 Aug; 109 (8): 2364–2374. doi: 10.1111/cas.13697.
10. Neumann M.H.D., Bender S., Krahn Th., Schlange T. ctDNA and CTCs in Liquid Biopsy – Current Status and Where We Need to Progress. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018 Jun 1; 16: 190–195. doi: 10.1016/j.csbj.2018.05.002.
11. Pfitzner C., Schröder L., Scheungraber C., Dogan A., Runnebaum I.B., Dürst M., Häfner N. Digital-Direct-RT-PCR: a sensitive and specific method for quantification of CTC in patients with cervical carcinoma. *Sci Rep*. 2014; 4 (3970): 1–7. doi: 10.1038/srep03970.
12. Аликс-Панабьерес Е., Пантел К. Циркулирующие опухолевые клетки: жидкостная биопсия рака. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 4: 60–64. [Alix-Panabieres C., Pantel K. The circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. *Clinical and Laboratory Diagnostics*. 2014; 4: 60–64. (in Russian)].
13. Takakura M., Matsumoto T., Nakamura M., Mizumoto Y., Myojo S., Yamazaki R., Iwadare J., Bono Y., Orisaka S., Obata T., Iizuka T., Kagami K., Nakayama K., Hayakawa H., Sakurai F., Mizuguchi H., Urata Y., Fujiwara T., Kyo S., Sasagawa T., Fujiwara H. Detection of circulating tumor cells in cervical cancer using a conditionally replicative adenovirus targeting telomerase-positive cells. *Cancer Sci*. 2018 Jan; 109 (1): 231–240. doi: 10.1111/cas.13449.
14. Исмаилова Г., Laget S., Paterlini-Bréchet P. Диагностика циркулирующих опухолевых клеток с помощью технологии ISET и их молекулярная характеристика для жидкостной биопсии. Клиническая медицина Казахстана. 2015; 1 (350): 15–20. [Ismailova G., Laget S., Paterlini-Bréchet P. Detection of Circulating Tumor cells by ISET and their molecular characterization for use as liquid biopsy. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2015; 1 (350): 15–20. (in Russian)].
15. Fabbri F., Carloni S., Zoli W., Ulivi P., Gallerani G., Fici P., Chiadini E., Passardi A., Amadori D. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs. *Cancer Lett*. 2013 Jul 10; 335 (1): 225–31. doi: 10.1016/j.canlet.2013.02.015.
16. Jung A., Kirchner T. Liquid biopsy in tumor genetic diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 9; 115 (10): 169–174. doi: 10.3238/arztebl.2018.0169.
17. Peeters D.J., Brouwer A., Van den Eynden G.G., Rutten A., Onstenk W., Sieuwerts A.M., Van Laere S.J., Hugot P., Pauwels P., Peeters M., Vermeulen P.B., Dirix L.Y. Circulating tumour cells and lung microvascular tumour cell retention in patients with metastatic breast and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28; 356 (2 Pt B): 872–9. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.039.
18. Scheungraber C., Müller B., Köhler C., Possover M., Leistritz S., Schneider A., Dürst M. Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Jun; 128 (6): 329–35. doi: 10.1007/s00432-002-0340-7.
19. Fehm T., Banys M., Rack B., Jäger B., Hartkopf A., Taran F.A., Janni W. Presence of disseminated tumor cells in bone marrow correlates with tumor stage and nodal involvement in cervical cancer patients. *Int J Cancer*. 2014 Feb 15; 134 (4): 925–31. doi: 10.1002/ijc.28417.
20. Meng S., Tripathy D., Frenkel E.P., Shete S., Naftalis E.Z., Huth J.F., Beitsch P.D., Leitch M., Hoover S., Euhus D., Haley B., Morrison L., Fleming T.P., Herlyn D., Terstappen L.W., Fehm T., Tucker T.F., Lane N., Wang J., Uhr J.W. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10 (24): 8152–8162. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1110.
21. Cheng F., Su L., Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 26; 7 (30): 48832–48841. doi: 10.18632/oncotarget.9453.
22. Campitelli M., Jeannot E., Peter M., Lappartient E., Saada S., de la Rochefordière A., Fourchette V., Alran S., Petrow P., Cottu P., Pierga J.Y., Lantz O., Couturier J., Sastre-Garau X. Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43393. doi: 10.1371/journal.pone.0043393.
23. Guerrero-Preston R., Valle B.L., Jedlicka A., Turaga N., Folawiyo O., Pirini F., Lawson F., Vergura A., Noordhuis M., Dziedzic A., Pérez G., Renahan M., Guerrero-Diaz C., De Jesus Rodriguez E., Diaz-Montes L., Rodriguez Orenco J., Méndez C., Romaguera J., Trock B.J., Flores L., Sidransky D. Molecular triage of premalignant lesions in liquid-based cervical cytology and circulating cell-free DNA from urine, using a panel of methylated Human Papilloma Virus and host genes. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Dec; 9 (12): 915–924. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0138.
24. Mendez K., Romaguera J., Ortiz A., López M., Steinau M., Unger E. Urine-based human papillomavirus DNA testing as a screening tool for cervical cancer in high-risk women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Feb; 124 (2): 151–155. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.07.036.
25. Ducancelle A., Legrand M.C., Pivert A., Veillon P., Le Guillou-Guillemette H., De Brux M.A., Beby-Defaux A., Agius G., Hantz S., Alain S., Catala L., Descamps P., Postec E., Caly H., Charles-Pétillon F., Labrousse F., Lunel F., Payan C. Interest of Human Papillomavirus DNA quantification and genotyping in paired cervical and urine samples to detect cervical lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (2): 299–308. doi: 10.1007/s00404-014-3191-y.
26. Maged A.M., Saad H., Salah E., Meshaal H., AbdElbar M., Omran E., Eldaly A. Urine test for HPV genotypes as a predictor of precancerous cervical lesions and for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Jun; 141 (3): 332–336. doi: 10.1002/ijgo.12453.
27. Chung T.K.H., Cheung T.H., Yim S.F., Yu M.Y., Chiu R.W.K., Lo K.W.K., Lee I.P.C., Wong R.R.Y., Lau K.K.M., Wang V.W., Worley M.J.Jr., Elias K.M., Fiascone S.J., Smith D.I., Berkowitz R.S., Wong Y.F. Liquid biopsy of PIK3CA mutations in cervical cancer in Hong Kong Chinese women. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug; 146 (2): 334–339. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.038.
28. Брызгунова О.Е., Лактионов П.П. Внеклеточные нуклеиновые кислоты мочи: источники, состав, использование в диагностике. *Acta Naturae*. 2015; 3 (26): 54–60. [Bryzgounova O.E., Laktionov P.P. Extracellular Nucleic Acids in Urine: Sources, Structure, Diagnostic Potential. *Acta Naturae*. 2015; 3 (26): 54–60. (in Russian)].
29. Zhu H., Chen X., Yan Hu., Shi Z., Zhou Q., Zheng J., Wang Y. Long non-coding RNA expression profile in cervical cancer tissues. *Oncol Lett*. 2017 Aug; 14 (2): 1379–1386. doi: 10.3892/ol.2017.6319.
30. Сахавтудинова И.В., Капора Е.С. Генетические предикторы экспрессии длинных некодирующих РНК как фактор прогнозирования развития и течения рака шейки матки. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 6 (72): 130–133. [Sakhautdinova I.V., Kapora E.S. Genetic predictors of expression of long non-coding RNAs, as prognostic factor for course and development of cervical cancer. *Bashkortostan Medical Journal*. 2017; 6 (72): 130–133. (in Russian)].
31. Guo H.M., Yang S.H., Zhao S.Z., Li L., Yan M.T., Fan M.C. LncRNA NEAT1 regulates cervical carcinoma proliferation and invasion by targeting AKT/PI3K. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jul; 22 (13): 4090–4097. doi: 10.26355/eurrev_201807_15400.
32. Zou R., Chen X., Jin X., Li S., Ou R., Xue J., Yan X., Chen L., Hu Y., Zhu H. Up-regulated BCAR4 contributes to proliferation and migration of cervical cancer cells. *Surg Oncol*. 2018; 27 (2): 306–313. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.013.
33. Zhang H.H., Li A.H. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 is up-regulated and associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (11): 3357–62. doi: 10.26355/eurrev_201806_15156.
34. Wang C.H., Li Y.H., Tian H.L., Bao X.X., Wang Z.M. Long non-coding RNA BLACAT1 promotes cell proliferation, migration and invasion in cervical cancer through activation of Wnt/β-catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (10): 3002–09. doi: 10.26355/eurrev_201805_15057.
35. Vrba L., Futscher B.W. Epigenetic silencing of lncRNA MORT in 16 TCGA cancer types. *F1000Res*. 2018; 7: 211. doi: 10.12688/f1000research.13944.1.
36. Ma T.T., Zhou L.Q., Xia J.H., Shen Y., Yan Y., Zhu R.H. LncRNA PCAT-1 regulates the proliferation, metastasis and invasion of cervical cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Apr; 22 (7): 1907–1913. doi: 10.26355/eurrev_201804_14713.

37. Zhao Y, Huang J, Liu T, He S, Shang C, Guo L, Du Q, Yao S. Overexpression of long non-coding RNA RP11-396F22.1 correlates poor prognosis of patients with early-stage cervical cancer. *Am J Transl Res*. 2018 Mar 15; 10 (3): 684–695.
38. Zhang Y, Cheng X, Liang H, Jin Z. Long non-coding RNA HOTAIR and STAT3 synergistically regulate the cervical cancer cell migration and invasion. *Chem Biol Interact*. 2018; 286: 106–110. doi: 10.1016/j.cbi.2018.03.010.
39. Wen Q, Liu Y, Lyu H, Xu X, Wu Q, Liu N, Yin Q, Li J, Sheng X. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul; 27 (6): 1096–1108. doi: 10.1097/IGC.0000000000001028.
40. Zhang J, Gao Y. CCAT-1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of cervical cancer cells via the Wnt signaling pathway. *Oncotarget*. 2017 Jul 10; 8(40): 6805968070. doi: 10.18632/oncotarget.19155.
41. Chen X, Liu L, Zhu W, Chen X. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Nov; 480 (4): 508–514.
42. Fan L, Huang C, Li J, Gao T, Lin Z, Yao T. Long noncoding RNA urothelial cancer associated 1 regulates radioresistance via the hexokinase 2/glycolytic pathway in cervical cancer. *Int J Mol Med*. 2018 Oct; 42 (4): 2247–2259. doi: 10.3892/ijmm.2018.3778.
43. Zhang H, Liu C, Yan T, Wang J, Liang W. Long noncoding RNA BDNF-AS is downregulated in cervical cancer and has anti-cancer functions by negatively associating with BDNF. *Arch Biochem Biophys*. 2018 May 15; 646: 113–119. doi: 10.1016/j.abb.2018.03.023.
44. Guo F, Chen YZ, Li L, Chen C, Jin JH, Yang J, Chen JJ, Chen XY, Guo M, Chen YM. Long non-coding RNA XLOC 008466 acts as an oncogenic molecular in cervical cancer tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*. 2018 Feb; 98: 88–94. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.143.
45. Zhao L.P., Li R.H., Han D.M., Zhang X.Q., Nian G.X., Wu M.X., Feng Y., Zhang L., Sun Z.G. Independent prognostic Factor of low-expressed LncRNA ZNF667-AS1 for cervical cancer and inhibitory function on the proliferation of cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Dec; 21 (23): 5353–5360. doi: 10.26355/eurrev_201712_13920.
46. Kobayashi R, Miyagawa R, Yamashita H, Morikawa T, Okuma K, Fukayama M, Ohtomo K, Nakagawa K. Increased expression of long non-coding RNA XIST predicts favorable prognosis of cervical squamous cell carcinoma subsequent to definitive chemoradiation therapy. *Oncol Lett*. 2016 Nov; 12 (5): 3066–3074. doi: 10.3892/ol.2016.5054.
47. Peng J, Hou F, Feng J, Xu S.X., Meng X.Y. Long non-coding RNA BCYRN1 promotes the proliferation and metastasis of cervical cancer via targeting microRNA-138 in vitro and in vivo. *Oncol Lett*. 2018 Apr; 15 (4): 5809–5818. doi: 10.3892/ol.2018.8015.
48. Zhang S, Zhang G, Liu J. Long noncoding RNA PVT1 promotes cervical cancer progression through epigenetically silencing miR-200b. *APMIS*. 2016 Aug; 124 (8): 649–58. doi: 10.1111/apm.12555.
49. Eoh K.J., Paek J., Kim S.W., Kim H.J., Lee H.Y., Lee S.K., Kim Y.T. Long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator (SRA), induces tumor proliferation and invasion through the NOTCH pathway in cervical cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017 Dec; 38 (6): 3481–3488. doi: 10.3892/or.2017.6023.
50. Liu S, Song L, Yao H, Zhang L, Xu D, Gao F, Li Q. MiR-375 Is Epigenetically Downregulated by HPV-16 E6 Mediated DNMT1 Up-regulation and Modulates EMT of Cervical Cancer Cells by Suppressing lncRNA MALAT1. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0163460. doi: 10.1371/journal.pone.0163460.
51. Zhu H, Chen X, Hu Y, Shi Z, Zhou Q, Zheng J, Wang Y. Long non-coding RNA expression profile in cervical cancer tissues. *Oncol Lett*. 2017 Aug; 14 (2): 1379–1386. doi: 10.3892/ol.2017.6319.
52. López A, López J. Multistep Model of Cervical Cancer: Participation of miRNAs and Coding Genes. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep; 15 (9): 15700–15733. doi: 10.3390/ijms150915700.
53. Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванова М.К., Малек А.В. МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (4): 88–97. [Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanova M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (4): 88–97. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97.
54. Dai S, Lu Y, Long Y, Lai Y, Du P, Ding N, Yao D. Prognostic value of microRNAs in cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7 (23): 35369–78. doi: 10.18632/oncotarget.9294.
55. Gilabert-Estelles J, Braza-Boils A, Ramon L.A., Zorio E, Medina P, Espana F, Estelles A. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (15): 2406–2413. doi: 10.2174/092986712800269362.
56. Díaz-González S, Deas J, Benítez-Boijseauneau O, Gómez-Cerón C, Bermúdez-Morales V, Rodríguez-Dorantes M, Pérez-Plasencia C, Peralta-Zaragoza O. Utility of MicroRNAs and siRNAs in Cervical Carcinogenesis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 374924. doi: 10.1155/2015/374924.
57. Servín-González L.S., Granados-López A.J., López J.A. Families of microRNAs Expressed in Clusters Regulate Cell Signaling in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 5; 16 (6): 12773–90. doi: 10.3390/ijms160612773.
58. Hogger A, Schilling D, Bastian S, Sponagel J, Kuryshev V, Sültmann H, Scheffner M, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 11; 11 (3): e1004712. doi: 10.1371/journal.ppat.1004712.
59. Tseng C.J., Pao C.C., Lin J.D., Soong Y.K., Hong J.H., Hsueh S. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (5): 1391–1396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1391.
60. Gilabert-Estelles J, Braza-Boils A, Ramon L.A., Zorio E, Medina P, Espana F, Estelles A. Role of microRNAs in gynecological pathology. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (15): 2406–2413. doi: 10.2174/092986712800269362.
61. He Y, Lin J, Ding Y, Liu G, Luo Y, Huang M, Xu C, Kim T, Etheridge A, Lin M, Kong D, Wang K. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15; 138 (6): 1312–27. doi: 10.1002/ijc.29618.
62. Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Stakheeva M.N., Grigor'eva A.A., Somov A.K., Tugutova E.A., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Afanas'ev S.G., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. The characterization of exosomes from biological fluids of patients with different types of cancer. *Physics of cancer: Interdisciplinary problems and clinical applications: Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC IPCA'17)*. Book series: AIP Conference Proceedings. Tomsk, 2017; 1882: 020080-1–020080-4. [Электронный ресурс].
63. Galenzuela M.M., Ferguson Bennit H.R., Gonda A., Diaz Osterman C.J., Hibma A., Khan S., Wall N.R. Exosomes Secreted from Human Cancer Cell Lines Contain Inhibitors of Apoptosis (IAP). *Cancer Microenviron*. 2015; 8: 65–73. doi: 10.1007/s12307-015-0167-9.
64. Guenat D., Hermetet F, Prétet J, Mougin C. Exosomes and Other Extracellular Vesicles in HPV Transmission and Carcinogenesis Viruses. 2017 Aug; 9 (8): 211. doi: 10.3390/v9080211.
65. Fang F, Huang B, Sun S, Xiao M, Guo J, Yi X, Cai J, Wang Z. MiR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF-βRI signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2018 Mar; 9 (3): 395. doi: 10.1038/s41419-018-0431-2.
66. Liu J, Sun H, Wang X, Yu Q, Li S, Yu X, Gong W. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 758–773. doi: 10.3390/ijms15010758.
67. Ren G, Wang Y, Yuan S, Wang B. Dendritic cells loaded with HeLa-derived exosomes simulate an antitumor immune response. *Oncol Lett*. 2018 May; 15 (5): 6636–6640. doi: 10.3892/ol.2018.8126.
68. Балдueva И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Щёкина Л.А., Семёнова А.И., Михайличенко Т.Д., Телетаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (2): 212–221. [Baldueva I.A., Novik A.V., Moiseenko V.M., Nehaeva T.L., Danilova A.B., Danilov A.O., Protsenko S.A., Petrova T. Yu., Uleyskaya G.I., Schekina L.A., Semenova A.I., Mihaylichenko T.D., Teletaeva G.M., Zhabina A.S., Volkov N.V., Komarov Yu. I. The results of second-phase clinical trial of autologous dendritic cells vaccine with immunologic adjuvant in cutaneous melanoma patients. *Problems in Oncology*. 2012; 58 (2): 212–21. (in Russian)].

Поступила/Received 14.09.17
Принята в печать/Accepted 15.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каюкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита, Россия). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. SPIN-код: 1066-9708. ORCID: 0000-0001-5231-9273. Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 26665522800.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор объявляет, что у нее нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Kayukova, MD, PhD, Head of Oncology Department, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: elena_pochta22@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5231-9273. Researcher ID (WOS): Q-6603-2017. Author ID (Scopus): 26665522800.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The author declare that che have no conflict of interest.

Для цитирования: Гervas П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.

For citation: Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panpherova E.V., Pisareva L.Ph., Cherdyntseva N.V. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 102–108. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108.

ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.А. Гervas¹, А.Ю. Молоков², Е.В. Панферова³, Л.Ф. Писарева¹,
Н.В. Чердынцева^{1,2}

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

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

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 36²

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия³

Россия, г. Иркутск, 664035, ул. Фрунзе, 32³

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о спектре мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в различных этнических группах Российской Федерации. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований о частоте встречаемости мутаций РМЖ-ассоциированных генов у различных этнических групп Российской Федерации, опубликованные за последние 10 лет. Поиск производился в системах PubMed, eLIBRARY и др. **Результаты.** В настоящее время тестирование BRCA1/2 мутаций является стандартом в лечении наследственного РМЖ у «славянских» пациентов с семейной историей, достигнут прогресс в разработке новых противоопухолевых препаратов и значительный рост показателей выживаемости, идентифицировано более 1000 мутаций гена BRCA1, продолжается поиск патогенных клинически значимых мутаций для данной группы больных. Однако на данный момент отсутствуют сведения о молекулярных факторах, которые обуславливают риск развития наследственных форм РМЖ для коренного населения Российской Федерации (буряты, эвенки, якуты, алтайцы, тувинцы, хакасы и др.). Таким образом, современные достижения молекулярной онкологии в лечении наследственных форм РМЖ не доступны для коренного населения Российской Федерации. **Заключение.** Представленные данные подтверждают актуальность поиска маркеров ранней диагностики, эффективности терапии, риска прогрессирования РМЖ у коренных этносов. Данные о молекулярных механизмах наследственного РМЖ у этнических групп с семейной историей, принадлежащих к монголоидной расе, позволят в перспективе разработать инновационные стратегии персонализированной молекулярной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, эпидемиология рака молочной железы, мутации в генах BRCA1 и BRCA2, этнические различия.

ETHNIC ASPECTS OF HEREDITARY BREAST CANCER

P.A. Gervas¹, A.Yu. Molokov², E.V. Panpherova³, L.Ph. Pisareva¹,
N.V. Cherdyntseva^{1,2}

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

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

Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenin Ave, 634050-Tomsk, Russia²

Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia³

32, Frunze Street, 664035-Irkutsk, Russia³

Abstract

This study aimed to reveal the spectrum of BRCA1 and BRCA2 genes mutation in various ethnic groups of the Russian Federation. A systematic literature search includes data for the past 10 years and was conducted by using electronic databases of Pubmed, eLIBRARY and ect. **Material and Methods.** The review includes research data on the frequency of mutations of breast cancer-associated genes in various ethnic groups of the Russian Federation. **Results.** For «Slavic» patients with a family history, the BRCA1/2 mutation testing is the standard of care. In addition, the development of new antitumour drugs has resulted in improved survival rates. More than 1000 mutations of the BRCA1 gene have been identified. Recent research is focused on the confirmation the beneficial effect of identified mutations. For the indigenous population (Mongoloid ethnic groups), there are no standards for the treatment of inherited breast cancer. Thus, the advances in molecular oncology for the treatment of hereditary breast cancer are not available for the indigenous population of the Russian Federation. **Conclusion.** In this context, the search for markers of early cancer detection and the development of criteria for therapy response are relevant for indigenous people. The development of new predictive and prognostic criteria of breast cancer among Mongoloid ethnic groups with a family history will allow the innovative strategies for personalized molecular therapy to be developed.

Key words: breast cancer, epidemiology of a breast cancer, BRCA1 and BRCA2 mutations, ethnic differences.

Эпидемиологические аспекты РМЖ

В мире ежегодно регистрируется более миллиона случаев рака молочной железы (РМЖ), в Российской Федерации – свыше 50 тысяч. Абсолютное число заболевших РМЖ с каждым годом увеличивается на 0,1–0,2 % [1]. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией у женского населения. В 2017 г. зарегистрировано 70 569 новых больных РМЖ, заболеваемость составила 51,95 случая на 100 тыс. населения. Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ приходится на Нижегородскую область (63,12 на 100 тыс. женщин), Ивановскую область (62,03 на 100 тыс. женщин), г. Санкт-Петербург (60,11 на 100 тыс. женщин), г. Севастополь (58,70 на 100 тыс. женщин). Также высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Республике Карелия – 57,46 на 100 тыс., в г. Москве – 56,3 на 100 тыс. женщин. Низкие цифры заболеваемости характерны для республик Ингушетия – 25 на 100 тыс., Дагестан – 20,14 на 100 тыс., Чечня – 19,6 на 100 тыс. Следует отметить, что заболеваемость РМЖ за 10 лет выросла в 1,5 раза: в 2007 и 2017 гг. стандартизованные показатели заболеваемости составили 67,95 и 89,6 на 100 тыс. населения соответственно. Показатели онкологической смертности от РМЖ в России находятся на первом месте и составляют от 18,46 до 22,1 на 100 тыс. женщин. Статистические данные заболеваемости и смертности от РМЖ в России существенно превышают показатели развитых стран [2]. Снижение показателей смертности может быть достигнуто совершенствованием подходов ранней диагностики, в том числе на основе идентификации молекулярных маркеров высокого риска заболевания, и повышением эффективности противоопухолевой терапии.

Наследственно обусловленный РМЖ

До 10 % случаев РМЖ обусловлено накоплением мутаций генов репарации BRCA1/2

(наследственный синдром РМЖ), фатально увеличивающих риск возникновения данной патологии до 85–100 %. Мутации в генах BRCA1/2 приводят к потере функции белков, кодируемых этими генами, а также к нарушению основного механизма репарации двунитевых разрывов ДНК, следствием чего является повышенный риск возникновения злокачественных новообразований [3, 4]. Мутации генов BRCA1/2 предрасполагают к злокачественным новообразованиям молочной железы, яичников и желудка, раку поджелудочной железы, раку молочной железы у мужчин и раку простаты [5]. В РФ проведены исследования по идентификации мутаций, ассоциированных с наследственными формами РМЖ. Для населения России славянского происхождения была выявлена наиболее распространенная «founder» мутация 5382insC, которая составляет до 90 % всех мутаций гена BRCA1 у пациенток с РМЖ независимо от региона проживания [5, 6]. Идентификация мутаций в генах репарации ДНК BRCA1/2, приводящих к нарушениям в работе системы репарации и высокому повреждающему эффекту ДНК-токсичных агентов (ионизирующая радиация), позволяет не только прогнозировать эффективность режимов химиотерапии (производные платины, PARP-ингибиторы), но и определять прогноз заболевания [7]. Отмечены более высокие показатели выживаемости у пациентов с BRCA2-ассоциированным РМЖ по сравнению с BRCA1-ассоциированным спорадическим РМЖ. Необходимость выявления мутаций генов BRCA1/2 у больных РМЖ связана не только с возможностью профилактики заболевания у «здоровых» родственников носителей мутации BRCA1/2, но и с ранней диагностикой РМЖ, когда лечение наиболее эффективно. Так, проведение профилактических мастэктомий среди здоровых носительниц мутаций генов BRCA1/2 позволяет снизить риск возникновения РМЖ до 2–5 % [8]. Все вышеперечисленные преимущества и достижения молекулярной онкологии в лечении

наследственных форм РМЖ остаются в настоящее время доступными только для биологически изолированных народностей, характеризующихся выраженным эффектом предшественника (founder effect), то есть преобладанием повторяющихся мутаций в BRCA1 и BRCA2 генах.

Этноспецифические мутации генов BRCA1/2

В работе К. Fatemeh et al. [9] подробно описаны «founder» мутации, ассоциированные с наследственными формами РМЖ, у различных этносов по всему миру. Авторы акцентируют внимание на этнических группах, для которых до сих пор не найдены «founder» мутации: этнические народности в странах Латинской Америки (Куба, Мексика, Бразилия, Чили, Венесуэла), Европы (Норвегия, Швейцария, Румыния, Хорватия), Азии (Иран, Ливан, Шри-Ланка, Вьетнам, Израиль, Тайланд), а также Африки (Нигерия, Тунис, Алжир), Австралии. Поиск «founder» мутаций среди этнических групп актуален не только для вышеперечисленных территорий, но имеет важное значение и для России. Согласно данным переписи населения 2010 г., в России проживают представители более 200 национальностей (этнических групп). Около 80 % населения России составляют русские (славяне), до 10 % – татары, белорусы, украинцы, башкиры, чуваша, чеченцы, армяне и по 0,5 % приходится на долю казахов, якутов, бурят, ингушей, удмуртов, осетин и др. Для коренного населения азиатской части Российской Федерации (буряты, эвенки, якуты, алтайцы, тувинцы, хакасы и др.) вопрос о молекулярных факторах, обуславливающих риск развития наследственных форм РМЖ, остается малоизученным. В табл. 1 представлены этнические группы РФ, в которых изучался спектр мутаций генов, ассоциированных с РМЖ.

Генетические особенности этносов России

Широкомасштабные исследования сотрудников НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ на территории Сибири позволили получить уникальные данные о генетической компоненте наследственных заболеваний в разных этносах, в основном это касается моногенных болезней, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других патологических состояний, исследований в области наследственных злокачественных новообразований не проводилось. Тем не менее проведенное ранее изучение разнообразия генома этносов России является базой не только для генетики мультифакториальных болезней заболеваний, но и молекулярной эпидемиологии наследственных заболеваний. Так, по генетическим характеристикам этносы азиатской части России можно разделить на три группы: тюркоязычные народы Южной Сибири (южные и северные алтайцы, тувинцы) и киргизы, народы Восточной Сибири (буряты,

эвенки, якуты), европеоидные этносы Средней Азии (таджики и узбеки). Четвертую группу составляют славянские популяции. Показано, что популяции тюркских этносов Южной Сибири (алтайцы и тувинцы) являлись реципиентами значительного потока генов извне и при анализе населения мира кластеризуются с популяциями регионов индийского субконтинента, что говорит о преимущественно индоиранской основе их генофонда. Популяции народов Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты) не характеризуются разнообразием и интенсивным потоком генов извне и демонстрируют тесное генетическое родство, несмотря на выраженные лингвистические различия. Однако для бурят характерно выраженное молекулярное разнообразие, что свидетельствует о длительном времени генерации разнообразия или смешанном характере происхождения. Этносы Средней Азии (таджики и узбеки) характеризуются наибольшим внешним потоком генов извне, а при анализе населения мира кластеризуются с популяциями индийского субконтинента, что свидетельствует о преимущественно индоиранской основе их генофонда. Генофонд славянских популяций сходен с генным пулом европейских народов, при этом доля «монголоидной» компоненты очень невысока [28–31].

По данным С.А. Федоровой и Э.К. Хуснутдиновой [32], европеоидный компонент в генофонде якутов, принадлежащих к народам Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты), составляет менее 10 %, что предполагает низкую распространенность у народов Восточной Сибири наследственных болезней, специфичных для популяций Европы.

Перспективы генетического тестирования этносов РФ

Данные многих исследований указывают на необходимость изучения полиморфизма генов и их клинической значимости в качестве модификаторов риска развития РМЖ [33]. Так, широко распространенные мутации генов BRCA1/2, характерные для славян, были описаны в базе PubMed SNP, скорее всего, изначально эти находки рассматривались как «вероятно патогенные» (likely pathogenic) или «вариант с неясным функциональным значением» (variant of uncertain significance) и только в последующем были признаны как «высоко патогенные» мутации (pathogenic), ассоциированные с наследственными формами РМЖ в различных этнических группах.

В литературе описаны регионспецифичные полиморфизмы генов, которые могут быть вовлечены в патогенез РМЖ этнических групп России. Установлена ассоциация полиморфизма генов интерлейкинов (IL-17A, IL-17F, IL-12B, IL-4, IL-10) у жителей Республики Адыгея со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы, разработаны клиниче-

Таблица

Этнические группы РФ, в которых изучался спектр мутаций генов, ассоциированных с РМЖ

Этническая принадлежность	Изученные мутации генов BRCA1/2	Число обследованных	Мутации генов BRCA1/2	Литература
Чеченцы	BRCA1: 5382insC	568	Не обнаружена	[10]
Башкиры*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA CHEK2: c.1100delC, c.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	128 120	c.5266dupC Не обнаружены	[11, 12]
Украинцы*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA CHEK2: c.1100delC, c.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	68 65	c.5266dupC, c.4034delA c.1100delC, c.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	
Мордвины*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA	5	c.5266dupC	
Марийцы*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA	9	c.5266dupC	
Чуваши*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA	20	Не обнаружены	
Киргизы*	BRCA1, BRCA2 и CHEK2	100 50	Не обнаружены BRCA1: 5382insC, 185delAG, 4154delA185, C61G и 2080delA	[13, 14]
Ханты*	BRCA1: 185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G и 5382insC; BRCA2: 695insT, 6174delT; CHEK: 1100delC	130	5382insC	[15]
Кабардинцы, Балкарцы	BRCA1: 5382insC, 4154delC, 185delAG, Cys61Gly	400	5382insC, 4154delA	[16]
	BRCA1: 5382insC, 4154delA, 185delAG, BRCA2: 6174delT	300	5382insC, 4154delA, 6174delT	[17]
	CHEK2: 1100delC, Ile157Thr BRCA2: 6174delT	400	6174delT	[18]
Армяне*	NGS	6	Не обнаружены	[19]
	BRCA1: 185delAG, 300T>G, 2080delA, 4153delA, 5382insC BRCA2: 6174delT	67	300T>G (C61G)	[20]
	BRCA1: 5382insC, 185delAG, BRCA2: 6174delT	34	Не обнаружены	[21]
Татары*	BRCA1: c.181T>G, c.5266dupC, c.4034delA	257	c.181T>G, c.5266dupC	[22]
	NGS	24	BRCA1: c.5161C>T, c. 5382insC, 300T>G BRCA2: c7544C>T c.468dup	[12]
	CHEK2: c.1100delC, c.444+1G>A, del5395, p.I157T и p.R145W	245	del5395	[11]
Буряты*, Тувинцы*, Алтайцы*	BRCA1: 5382insC, 185delAG, 4153delAG, T300G, BRCA2: 6174delT	197	Не обнаружены	[23, 24]
Якуты	BRCA1: 5382insC, 4153delA, C61G CHEK2: IVS2+1G>A, CHEK2dele9,10 1100delC NBN: 657del5	60	Не обнаружены	[25]
Адыги	BRCA1/2	83	5382insC	[26]
Казахи*	BRCA1/2	122	Не обнаружены	[27]

Примечание: * – мутации генов репарации изучены у пациентов с учетом семейной истории РМЖ.

ские рекомендации [26]. Кроме того, выявлено, что rs1801133 (677C>T) гена MTHFR участвует в развитии наследственных форм РМЖ у казахов [27]. У татар описан вариант с.1047-2A>G гена CDK12 (циклинзависимая киназа 12), частота встречаемости которого составила 7,6 % [34]. В популяции армян с наследственным РМЖ методом NGS выявлено 39 SNP, 4 Indel, из которых 15 SNP и 3 Indel генов BRCA1/2 были идентифицированы впервые [19]. В статье N. Cherdyntseva et al. [23] представлены данные секвенирования гена BRCA1 бурятских семей с наследственным РМЖ, описано 10 полиморфизмов, 1 Indel (rs80359873, pathogenic) и 6 ранее не описанных нуклеотидных вариантов. Таким образом, в настоящее время идет накопление информации о полиморфных вариан-

тах РМЖ-ассоциированных генов, что, вероятно, в дальнейшем позволит приблизиться к пониманию патогенеза наследственных форм этой патологии среди различных этнических групп России.

Закключение

Представленные данные подтверждают актуальность поиска маркеров ранней диагностики, эффективности терапии, риска прогрессирования РМЖ у различных этносов. Данные о молекулярных механизмах наследственного РМЖ у этнических групп с семейной историей, принадлежащих к монголоидной расе, позволят в перспективе разработать инновационные стратегии персонализированной молекулярной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/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 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 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russian at 2017 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
3. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Воронников И.К., Портной С.М., Крохина О.В., Соболевский В.А., Жукова Л.Г., Хайленко В.А., Тюляндин С.А. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014; 2: 16–25. [Lyubchenko L.N., Bateneva Ye.I., Voronnikov I.K., Portnoy S.M., Krokhina O.V., Sobolevskiy V.A., Zhukova L.G., Khaylenko V.A., Tyulyandin S.A. Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery. *Advances in Molecular Oncology*. 2014; 2: 16–25. (in Russian)].
4. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии. *Молекулярная биология*. 2008; 42 (5): 772–85. [Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in oncology. *Molecular Biology*. 2008; 42 (5): 772–85. (in Russian)].
5. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В., Котив Х.Б., Горонова Т.В., Криворотко П.В., Бессонов А.А., Берштейн Л.М., Щербakov А.М., Беляев А.М., Семглазов В.Ф. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака. *Вопросы онкологии*. 2017; 63 (2): 190–198. [Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V., Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Krivorotko P.V., Bessonov A.A., Berstein L.M., Shcherbakov A.M., Belyaev A.M., Semiglazov V.F. Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention. *Problems in Oncology*. 2017; 63 (2): 190–198. (in Russian)].
6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 258–266. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology*. 2010; 11 (4): 258–266. (in Russian)].
7. Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H., Sonke G.S., Colombo N., Spaček J., Vuytsteke P., Hirte H., Mahner S., Plante M., Schmalfeldt B., Mackay H., Rowbottom J., Lowe E.S., Dougherty B., Barrett J.C., Friedlander M. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (1): 87–89. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0.
8. Габай П.Г., Карапетын Р.Ю. Профилактическая мастэктомия при мутации генов BRCA1 и BRCA2: правовые аспекты. *Медицинское право*. 2018; 1: 41–47. [Gabay P.G., Karapetyan R.Yu. Preventive Mastectomy in Carriers of a BRCA1 or BRCA2 Gene Mutation: Legal Aspects. *Medical Low*. 2018; 1: 41–47. (in Russian)].
9. Karami F., Mehdiipour P. A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 928562. doi: 10.1155/2013/928562.
10. Бисултанова З.И., Бисултанова З.Р., Джамбетова П.М. Анализ встречаемости мутации 5382insC BRCA1 в чеченской популяции. II Кавказский экологический форум. Материалы международного форума. Грозный, 2015. 154–56. [Bisultanova Z.I., Bisultanova Z.R., Dzhambetova P.M. Analysis of the occurrence of 5382insC BRCA1 mutations in the Chechen population. Materials of International Caucasian Ecological Forum. Grozny, 2015. 154–56. (in Russian)].
11. Бермисева М.А., Тахирова З.Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э.К. Частота мутаций в гене CHEK2 у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. *Молекулярная биология*. 2014; 48 (1): 55–61. [Bermisheva M.A., Takhirova Z.R., Bogdanova N., Khusnutdinova E.K. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Molecular Biology*. 2014; 48 (1): 55–61. (in Russian)]. doi: 10.7868/S0026898414010029.
12. Бермисева М.А., Богданова Н.В., Гилязова И.Р., Зиннатуллина Г.Ф., Бисултанова З.И., Хуснутдинова Э.К. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы. *Генетика*. 2018; 54 (2): 233–242. [Bermisheva M.A., Bogdanova N.V., Giljazova I.R., Zinnatullina G.F., Bisultanova Z.I., Husnutdinova Je.K. Ethnic Features of Genetic Susceptibility to Breast Cancer. *Genetics*. 2018; 54 (2): 233–242. (in Russian)]. doi: 10.7868/S0016675818020042.
13. Макиева К.Б., Головачев С.В., Султангазиева Б.Б., Букуев Н.М. Результаты предварительного анализа структуры наследственного рака молочной железы у женщин кыргызской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 3–4: 41–44. [Makieva K.B., Golovachev S.V., Sultangazieva B.B., Bukuev N.M. Results of a preliminary analysis of the pattern of hereditary breast cancer in the women of a Kyrgyz population. *Tumors of Female Reproductive System*. 2013; 3–4: 41–44. (in Russian)].
14. Макиева К.Б., Головачев С.В., Алдашев А.А., Султангазиева Б.Б. Анализ полиморфизма в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин раком молочной железы в Кыргызской Республике методом биологических микрочипов. Актуальные вопросы современной медицины. Материалы научно-практической конференции с международным участием. Екатеринбург, 2014. 163–64. [Makieva K.B., Golovachev S.V., Aldashev A.A., Sultangazieva B.B. Analysis of polymorphism in the BRCA1 and BRCA2 genes in women with breast cancer in the Kyrgyz Republic using the method of biological microchips. Actual issues of modern medicine. Materials of the scientific-practical conference with international participation. Yekaterinburg, 2014. 163–64. (in Russian)].
15. Захарова Н.А., Донников М.В., Филимонов А.В. Анализ мутаций в генах BRCA1/2 и CHEK2 на биологических микрочипах в рамках скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18 (3): 67–69. [Zaharova N.A., Donnikov M.V., Filimonov A.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 genes mutations using biological microarray method as a part of the breast cancer screening program in The Khanty-Mansiysky Autonomous Okrug – Ugra. *Journal of New Medical Technologies*. 2011; 18 (3): 67–69. (in Russian)].
16. Пардилова С.А., Жантуева Л.А., Канцалиев А.Л., Пирмагомедов А.Ш., Даурова Л.В., Боготова З.И., Биттуева М.М., Паритов А.Ю., Хандохов Т.Х., Гидова Э.М., Ситников М.Н. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской Республике. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 3: 169. [Pardilova S.A., Zhantueva L.A., Kancaliev A.L., Pirmagomedov A.Sh., Daurova L.V., Bogotova Z.I., Bittueva M.M., Paritov A.Ju., Handohov T.H., Gidova Je.M., Sitnikov M.N. Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in The Kabardino-Balkar Republic. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 3: 169. (in Russian)].

17. Биттутева М.М., Боготова З.И., Даурова Л.В., Гидова Э.М., Паритов А.Ю., Хандохов Т.Х., Ситников М.Н., Керефова М.К. Наследственная предрасположенность и клиничко-морфологические особенности рака молочной железы у жительниц Кабардино-Балкарии. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1364. [Bittuteva M.M., Bogotova Z.I., Daurova L.V., Gidova E.M., Paritov A.Ju., Handohov T.H., Sitnikov M.N., Kerefova M.K. Hereditary predisposition clinical and morphological features of breast cancer from residents of Kabardino-Balkaria. Modern Problems of Science and Education. 2014; 6: 1364. (in Russian)].
18. Жантутева Л.А., Пардилова С.А., Канцалиев А.Л., Пирмагомедов А.Ш., Боготова З.И., Биттутева М.М., Гидова Э.М., Паритов А.Ю., Даурова Л.В., Ситников М.Н., Хандохов Т.Х. Исследования частоты наследственных мутаций у больных с заболеваниями женской репродуктивной сферы в КБР. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 168. [Zhantuteva L.A., Pardilova S.A., Kancaliev A.L., Pirmagomedov A.Sh., Bogotova Z.I., Bittuteva M.M., Gidova E.M., Paritov A.Ju., Daurova L.V., Sitnikov M.N., Handohov T.H. Research frequency heritable mutation in patients with diseases of the female reproductive system in the Kabardino-Balkaria. Modern Problems of Science and Education. 2016; 3: 168. (in Russian)].
19. Atshemyan S., Chavushyan A., Berberian N., Sahakyan A., Zakharyan R., Arakelyan A. Characterization of mutations in patients with family BRCA1/2 history of breast cancer in Armenia. F1000Res. 2017 Jan 10; 6: 29. doi: 10.12688/f1000research.10434.1.
20. Водолажский Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Дваденко К.В. Частота встречаемости BRCA-мутаций в Южном федеральном округе у больных с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 49. [Vodolazhskij D.I., Shatova Ju.S., Komova E.A., Dvadenko K.V. B RCA mutations among the patients with clinically hereditary breast cancer in the South Federal State. Modern Problems of Science and Education. 2015; 3: 49. (in Russian)].
21. Алиев К.А., Малый К.Д. Анализ встречаемости мутаций генов BRCA1/2 у больных раком молочной железы в Крымском регионе. Материалы III научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского». Симферополь, 2017. 27–30. [Aliiev K.A., Maly K.D. The assessment of BRCA1/2 gene mutation prevalence in patients with breast cancer in Crimea region. Proceedings of the III scientific conference of the faculty, graduate students, students and young scientists «Days of Science of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University». Simferopol, 2017. 27–30. (in Russian)].
22. Shagimardanova E., Shigapova L., Gusev O., Nikitin A., Druzhkov M., Enikeev R., Gordiev M. Germline BRCA screening in breast cancer patients in Tatar women population. Ann Oncol. 2016; 27 (6): 43–67. doi: 10.1093/annonc/mdw364.26.
23. Cherdyntseva N., Gervas P., Voropaeva E., Denisov E., Pisareva L., Malinovskaya E., Maksimov V., Voevoda M., Perinov D., Panferova Y., Cherdyntsev E., Choyonzonov E. New variants in the BRCA1 gene in buryat mongol breast cancer patients: report from two families. Cancer Biomark. 2017; 18 (3): 291–296. doi: 10.3233/CBM-161649.
24. Чердынцева Н.В., Писарева Л.Ф., Панферова Е.В., Иванова А.А., Малиновская Е.А., Одинова И.Н., Дорошенко А.В., Гервас П.А., Слонимская Е.М., Шивит-оол А.А., Дворниченко В.В., Чойнзонев Е.Л. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69 (11–12): 72–79. [Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., Panferova Ye.V., Malinovskaya E.A., Odintsova I.N., Doroshenko A.V., Gervas P.A., Slonimskaya E.M., Shivitool A.A., Dvornichenko V.V., Choyonzonov Ye.L. Ethnic Aspects of Hereditary Breast Cancer in the Region of Siberia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 69 (11–12): 72–79. (in Russian)].
25. Фарахтудинова А.Р., Федорова С.А., Николаева Т.И., Иванов П.М., Бермишева М.А., Доерк Т., Хуснутудинова Э.К. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1 у больных раком молочной железы из РС (Я). Якутский медицинский журнал. 2009; 2 (29): 91–93. [Farahutdinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., Ivanov P.M., Bermisheva M.A., Doerk T., Husnutdinova Je.K. Analysis of mutations in the BRCA1, CHEK2, NBS1 genes in patients with breast cancer from Republic of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2009; 2 (29): 91–93. (in Russian)].
26. Тугуз А.Р., Муженя Д.В., Анохина Е.Н., Дорошенко А.С., Ашканова Т.М., Алдоина Л.Д., Руденко К.А., Кизянов А.Ф., Соколова О.В., Шумилов Д.С., Смольков И.В. G197/197A полиморфизмы гена провоспалительного IL-17A при сердечно-сосудистых заболеваниях и злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов у жителей Республики Адыгея. Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических и технических наук. 2012; 1 (98): 120–129. [Tuguz A.R., Muzhenya D.V., Anokhina E.N., Doroshenko A.S., Ashkanova T.M., Aldonina L.D., Rudenko K.A., Kizyanov A.F., Sokolova O.V., Shumilov D.S., Smol'kov I.V. Polymorphisms G197 and 197A of the pro-inflammatory IL-17A gene associated with cardiovascular diseases and malignant new growths of female reproductive organs at inhabitants of the Republic of Adygheya. Bulletin of the Adyghe State University. A series of natural-mathematical and technical sciences. 2012; 1 (98): 120–129. (in Russian)].
27. Akilzhanova A., Nurkina Z., Momynaliev K., Ramanculov E., Zhumadilov Z., Rakhypbekov T., Hayashida N., Nakashima M., Takamura N. Genetic profile and determinants of homocysteine levels in Kazakhstan patients with breast cancer. Anticancer Research. 2013; 33 (9): 4049–4059.
28. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск, 2000. 192. [Puzyrev V.P., Nazarenko L.P. Genetic-epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia. Tomsk, 2000. 192. (in Russian)].
29. Пузырев В.П., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н. Генетический груз и орфанные болезни в сибирских популяциях. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33 (2): 54–62. [Puzyrev V.P., Nazarenko L.P., Lebedev I.N. Genetic load and orphan diseases in Siberian populations. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 33 (2): 54–62. (in Russian)].
30. Nazarenko L.P., Puzyrev V.P. Hereditary diseases among the Yakuts in Genomics and health in the developing world. Oxford University Press. 2012; 112: 1323–1354.
31. Степанов В.А. Этногеномика населения северной Евразии. Томск, 2002. 244. [Stepanov V.A. Etnogenomics of the Nord-Eurasian population. Tomsk, 2002. 244. (in Russian)].
32. Федорова С.А., Хуснутудинова Э.К. Генофонд народов Республики Саха (Якутия): структура, происхождение, генетические взаимоотношения. Генетика. 2010; 46 (9): 1244–1246. [Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Gene pool of peoples from the Republic Sakha (Yakutia): Structure, origin, genetic relationships. Genetics. 2010; 46 (9): 1244–1246. (in Russian)].
33. Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П., Любченко Л.Н., Поддубная И.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы. Современная онкология. 2011; 3: 22–26. [Syutenkova K.V., Guzieva Zh.M., Kazakov M.P., Lubchenko L.N., Poddubnaya I.V. Allelic variants in the BRCA1, BRCA2, TP53 genes associated with the development of breast cancer. Modern Oncology. 2011; 3: 22–26. (in Russian)].
34. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Шуганова Л.Х., Дружков М.О., Шогимарданова Е.И., Еникеев Р.Ф., Ходырев Д.С., Гусев О.А., Никитин А.Г. Гены BRCA1 и BRCA2: популяционные особенности развития рака молочной железы у татарских женщин. Медицинская генетика. 2016; 15 (10): 50–52. [Brovkina O.I., Gordiev M.G., Shigapova L.H., Druzhkov M.O., Shagimardanova E.I., Enikeev R.F., Khodyrev D.S., Gusev O.A., Nikitin A.G. BRCA1 and BRCA2 genes: population aspects of breast cancer between Tatar woman. Medical Genetics. 2016; 15 (10): 50–52. (in Russian)].

Поступила/Received 10.01.19
Принята в печать/Accepted 28.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Author ID (РИНЦ): 183827. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814. E-mail: pgervas@yandex.ru.

Молюков Алексей Юрьевич, магистрант автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии», Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410.

Панферова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим отделением, Иркутский областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия).

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 3529-0202. Author ID (РИНЦ): 183827. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-79432012. Author ID (Scopus): 66039117744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-29-09046.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Polina A. Gervas, PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814. E-mail: pgervas@yandex.ru.

Aleksey Yu. Molokov, Master's student at Autonomous Educational Program of Translational Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk State University (Tomsk, Russia).

Yelena V. Panferova, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Russian Federation (Irkutsk, Russia).

Lyubov F. Pisareva, MD, DSc, Professor, Principal Researcher, Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

Nadezhda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia); Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 66039117744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

Funding

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the research project № 18-29-09046.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-109-114
УДК: 616.381-006.325.03-036.65-08

Для цитирования: Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М., Козлов Н.А. Тактика ведения пациентов с псевдомиксомой брюшины при продолженном росте опухоли. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 109–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-109-114.

For citation: Abdullaev A.G., Davydov M.M., Kozlov N.A. Challenges in choice of the treatment strategy for patients with recurrent pseudomyxoma peritonei. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 109–114. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-109-114.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОМИКСОМОЙ БРЮШИНЫ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ ОПУХОЛИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Г. Абдуллаев, М.М. Давыдов, Н.А. Козлов

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

Аннотация

Псевдомиксома брюшины представляет собой редкую разновидность перитонеального канцероматоза, обладает медленным ростом и высокой частотой рецидивирования. Первичные хирургические вмешательства у больных с псевдомиксомой брюшины отличаются большим объемом и травматичностью, что ухудшает условия выполнения повторных операций и может повышать риск послеоперационных осложнений. Все перечисленное формирует проблему в выборе тактики лечения пациентов с рецидивной псевдомиксомой. **Описание клинического случая.** Пациентка 62 лет в ноябре 2006 г. впервые отметила появление болей внизу живота. При обследовании выявлена опухоль в проекции правых придатков. По месту жительства 28.12.06 выполнена экстирпация матки с придатками, аппендэктомия, резекция большого сальника; проведено 6 курсов химиотерапии (САР). В мае 2007 г. и июне 2009 г. проводились повторные циторедуктивные операции, 12 курсов полихимиотерапии. В 2012 г. в связи с рецидивом заболевания в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выполнено комбинированное лечение: циторедуктивная операция в объеме удаления опухолевых узлов в правом и левом поддиафрагмальных пространствах с резекцией обоих куполов диафрагмы, спленэктомией, удалением оставшейся части большого сальника, а также гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия цисплатина. Непосредственных осложнений не отмечено. Через 14 мес при КТ и УЗИ выявлено прогрессирование. В 2013 г. была проведена попытка повторного хирургического вмешательства, при ревизии в брюшной полости обнаружен массивный спаечный процесс. Учитывая паллиативный характер вмешательства и высокий риск прогрессирования, объем операции ограничен биопсией опухоли. В дальнейшем было проведено 4 курса химиотерапии. На фоне лечения отмечен продолженный рост опухолевых узлов по брюшине с развитием частичной тонкокишечной непроходимости, которая не требовала экстренного вмешательства. В настоящее время, через 26 мес после комбинированного лечения, состояние пациентки удовлетворительное, без признаков кишечной непроходимости. **Заключение.** Выполнение повторных хирургических вмешательств при псевдомиксоме представляет собой достаточно сложную задачу в связи с тем, что при продолженном росте сложнее добиться оптимальной циторедукции. К основным условиям к повторному хирургическому вмешательству следует отнести исходный оптимальный уровень циторедукции и длительный безрецидивный период.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, циторедукция, рецидив, интраперитонеальная химиоперфузия, химиотерапия, брюшная полость.

CHALLENGES IN CHOICE OF THE TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH RECURRENT PSEUDOMYXOMA PERITONEI

A.G. Abdullaev, M.M. Davydov, N.A. Kozlov

N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia
23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: amirido@mail.ru

Abstract

Pseudomixoma peritonei is a rare type of peritoneal carcinomatosis demonstrating an indolent course and a high rate of recurrence. Primary surgical interventions in patients with pseudomixoma peritonei are extensive and traumatic, which worsens the chances for performing re-operation and may increase the rate of postoperative complications. Above mentioned circumstances forms a problem in the choice of management for patients with recurrent pseudomixoma peritonei. In this article we present a clinical case of successful treatment of recurrent disease. **Clinical case.** The 62 years female patient in 2006 first noticed pain in the lower abdomen. The examination revealed a tumor near the right appendages. On 28.12.2006 the uterus was extirpated with appendages, appendectomy, resection of the large omentum; 6 courses of chemotherapy (CAP) were conducted. In May 2007 and June 2009, repeated cytoreductive operations were performed with subsequent 12 courses of chemotherapy. In 2012 a patient with a relapse of the disease was re-operated at the N.N. Blokhin NMRC of Oncology. Re-operation was performed in the volume of removal of bulk of the tumor in the right and left sub-diaphragmatic spaces with resection of both domes of the diaphragm, splenectomy, removal of the remaining part of the large omentum, with subsequent hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with cisplatin. Complications were not noted. After 14 months, CT and ultrasound revealed progression of the disease. In 2013 an attempt was made to re-surgical intervention. During re-operation in the abdominal cavity a massive adhesive process was found. Given the palliative nature of the intervention and the high risk of progression, the volume of surgery is limited to a biopsy of the tumor mass. Later 4 courses of chemotherapy were conducted. During period of follow-up, relapse of tumor was noted with the development of partial small intestinal obstruction, which did not require emergency intervention. At present, 26 months after the combined treatment, the patient's condition is satisfactory, with no signs of intestinal obstruction. Conclusion. Performance repeated surgical interventions for pseudomixoma peritonei is a rather difficult task for, due to the fact that with continued growth, it is more difficult to achieve optimal cytoreduction. The basic condition for re-operation should be referred to the initial optimal level of cytoreduction and a long-term disease-free period.

Key words: pseudomixoma peritonei, cytoreduction, recurrence, intraperitoneal chemoperfusion, chemotherapy, abdominal cavity.

Введение

Проблема продолженного роста опухоли при псевдомиксоме брюшины недостаточно освещена в мировой литературе, однако отмечается, что частота рецидивов достигает 80–90 % в сроки до 2 лет, даже после оптимальной циторедуктивной операции [1–3]. Известно, что псевдомиксома брюшины является разновидностью канцероматоза брюшины, сопровождающаяся выраженным слизееобразованием, и всегда является следствием распространения в просвет брюшной полости муцин-продуцирующей злокачественной опухоли. Степень дифференцировки и злокачественности псевдомиксомы может быть различной и определяется аналогичным показателем в первичном очаге [4–6]. Частая высокая дифференцировка опухоли (Low grade), низкая клеточность псевдомиксомы определяют резистентность к системной химиотерапии. С другой стороны, первичные хирургические вмешательства, выполняемые в специализированных медицинских учреждениях,

отличаются большим объемом и травматичностью, что ухудшает условия выполнения повторных операций и теоретически повышает риск послеоперационных осложнений. Все перечисленное формирует проблему в выборе тактики лечения пациентов с псевдомиксомой при продолженном росте опухоли.

С 2010 по 2016 г. в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России повторные операции были выполнены у 11 из 43 пациентов с псевдомиксомой после ранее проведенных этапных циторедуктивных операций. Повторная интраперитонеальная химиооперфузия с гипертермией проведена у шести больных. Ниже приводим клиническое наблюдение успешного лечения рецидива болезни.

Описание клинического случая

Пациентка Р., 62 года. В ноябре 2006 г. больная впервые отметила появление болей внизу живота. При обследовании выявлена опухоль в проекции правых придатков, 28.12.06 по месту жительства

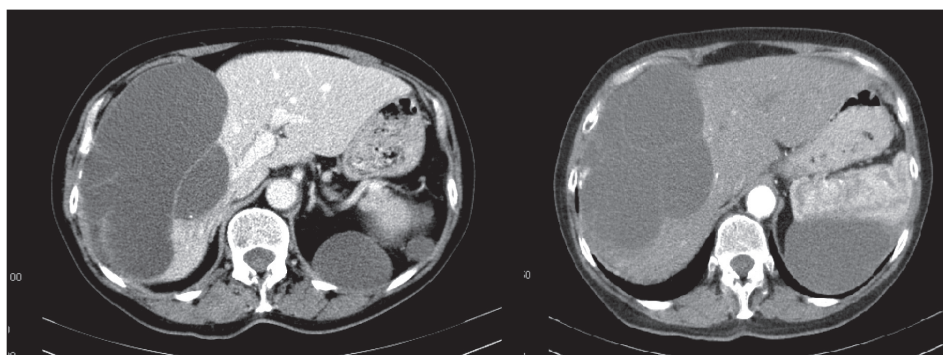


Рис. 1. КТ брюшной полости. Продолженный рост опухоли в правом поддиафрагмальном пространстве и у нижнего полюса селезенки, компрессия правой доли печени

выполнена экстирпация матки с придатками, аппендэктомия, резекция большого сальника. В последующем проведено 6 курсов химиотерапии (САР). В мае 2007 г. и июне 2009 г. проводились повторные циторедуктивные операции, 12 курсов полихимиотерапии. При возобновлении роста опухоли больная обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При пересмотре гистологических препаратов в стенке аппендикса отмечены разрастания муцинозной опухоли низкой степени злокачественности, прорастающей всю толщу стенки отростка с формированием псевдомиксомы брюшины с поражением серозного покрова тела матки и яичника.

КТ органов брюшной полости (30.01.12): по брюшине определяются множественные опухолевые узлы пониженной плотности, по диафрагмальной поверхности правой доли печени размерами 17,5×10 см, по заднему контуру селезенки размерами 10,8×5,8 см, в правой подвздошной области размерами 8,7×6,0 см; печень не увеличена, плотность паренхимы в пределах нормы, структура однородная (рис. 1, 2).

Больной было выполнено комбинированное лечение (24.02.12): циторедуктивная операция в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией. При интраоперационной ревизии (рис. 3–6): в брюшной полости массивный спаечный процесс с фиксацией тонкой и толстой кишки к париетальной и висцеральной брюшине.

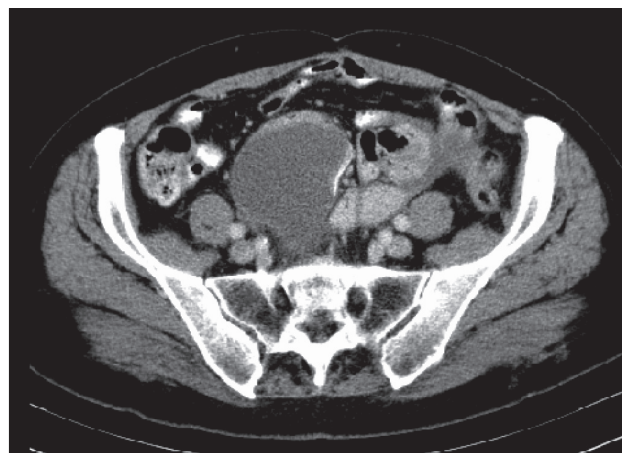


Рис. 2. КТ брюшной полости. Продолженный рост опухоли в малом тазу

Спайки частично рассечены острым путем. При дальнейшей ревизии правая доля печени сдавлена массивным опухолевым узлом до 20 см в диаметре, который плотно сращен с последней и правым куполом диафрагмы. Выполнена резекция правого купола диафрагмы в зоне врастания. Опухоль удалена с резекцией большой поясничной мышцы. Края диафрагмы ушиты отдельными узловыми швами. При дальнейшей ревизии отмечено, что селезенка спаяна с опухолевым узлом до 8–10 см в диаметре с врастанием в левый купол диафрагмы; желудочно-селезеночная связка инфильтрирована.

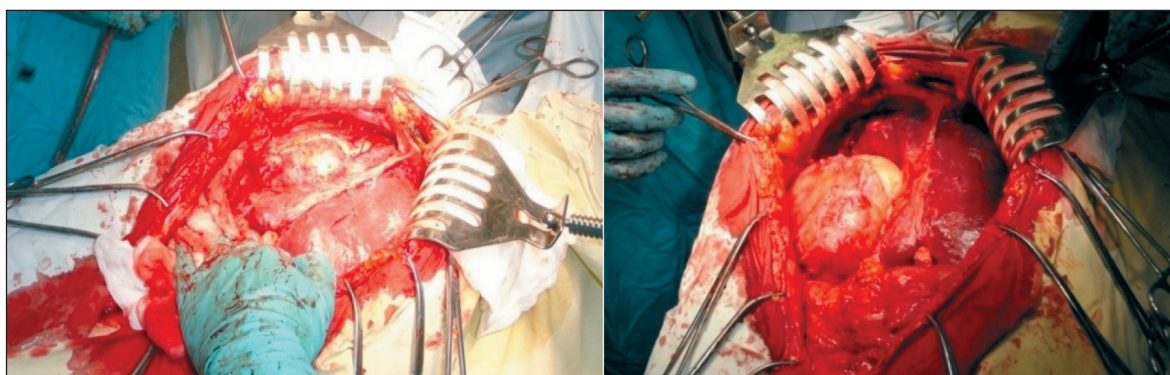


Рис. 3. Этапы операции. Удаление опухоли в правой поддиафрагмальной зоне

Дистальное хвоста поджелудочной железы выделены, перевязаны и пересечены селезеночные сосуды. Выполнено удаление опухолевого узла с резекцией левого купола диафрагмы и спленэктомией. Края диафрагмы сведены и ушиты отдельными узловыми швами. Начата мобилизация опухолевого узла, располагающегося над входом в малый таз за

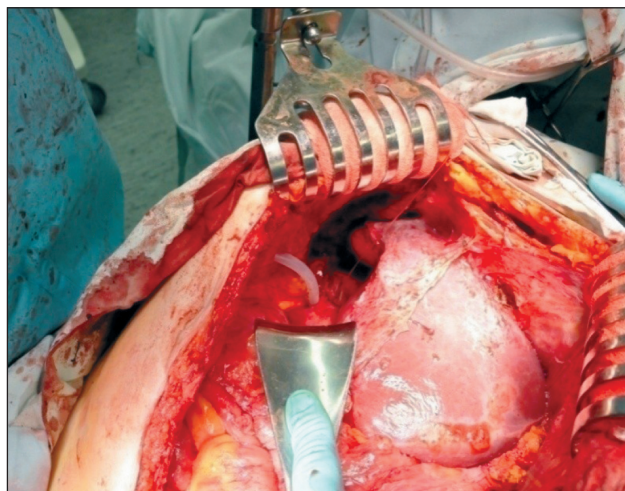


Рис. 4. Этапы операции. Удаление опухоли в правой поддиафрагмальной зоне

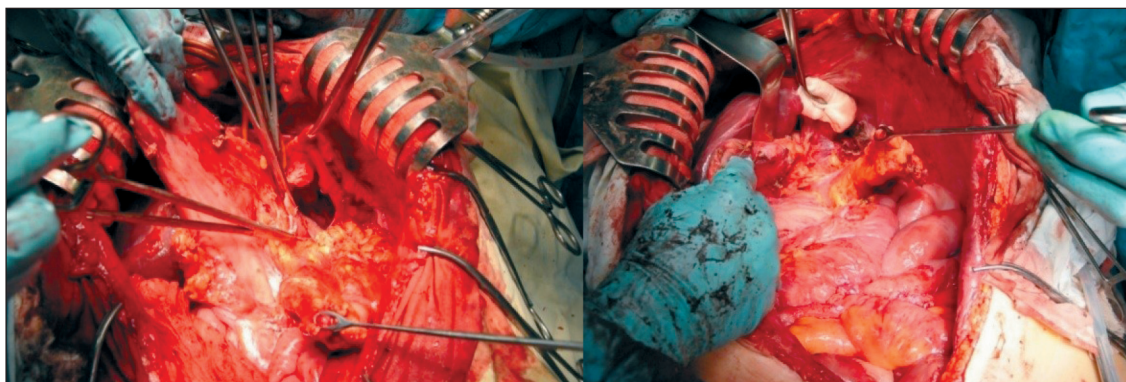


Рис. 5. Этапы операции. Спленэктомия, удаление опухоли в левой поддиафрагмальной зоне

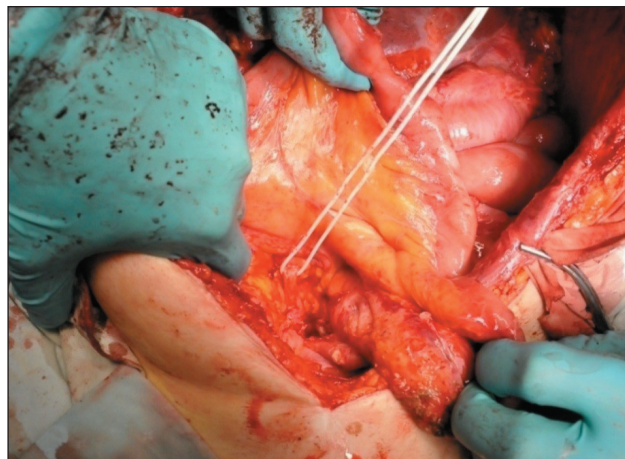


Рис. 6. Этапы операции. Мобилизация правого мочеточника в зоне рецидива опухоли в малом тазу

брыжейкой тонкой кишки. В этой же зоне отмечается массивный спаечный процесс с фиксацией петель тонкой и сигмовидной кишки друг к другу, спайки местами хрящевой плотности. Выполнено удаление опухолевого узла с визуализацией предпозвоночной фасции, правого мочеточника. Проведена гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в открытом контуре цисплатином в дозе 100 мг/м², при температуре 43–44 °С в течение 60 мин. Непосредственных осложнений не отмечено. Осложнений хирургического лечения не было. Швы сняты на 11-е сут.

Морфологическое исследование операционного материала (№ 6404/2012): псевдомиксома брюшины с единичными пластами эпителия, состоящими преимущественно из бокаловидных клеток.

В последующем, через 14 мес после операции, при КТ и УЗИ продолженный рост опухоли. По данным КТ органов брюшной полости (21.02.13): вдоль левого латерального канала определяется узел пониженной плотности размером до 2,3×1,5 см, аналогичные узлы определяются в полости таза вдоль прямой и сигмовидной кишки (от уровня S1) 4,8×3,8 см, протяженностью до 6,3 см (рис. 7).

Была предпринята попытка повторного хирургического вмешательства (24.04.13): при интраоперационной ревизии в брюшной полости выявлен массивный спаечный процесс с фиксацией тонкой и толстой кишки к париетальной брюшине. В левой половине брюшной полости определяется конгломерат, состоящий из левой половины ободочной кишки, петель тощей кишки, опухолевых узлов, размером до 6 см; в корне брыжейки тонкой кишки, забрюшинно, над мысом крестца пальпируется опухолевый конгломерат, размером до 7–8 см; вдоль правой половины ободочной кишки выявляются отдельные опухолевые очаги, размером до 2–3 см. Учитывая паллиативный характер вмешательства, невозможность оптимального удаления опухоли, высокий риск последующего

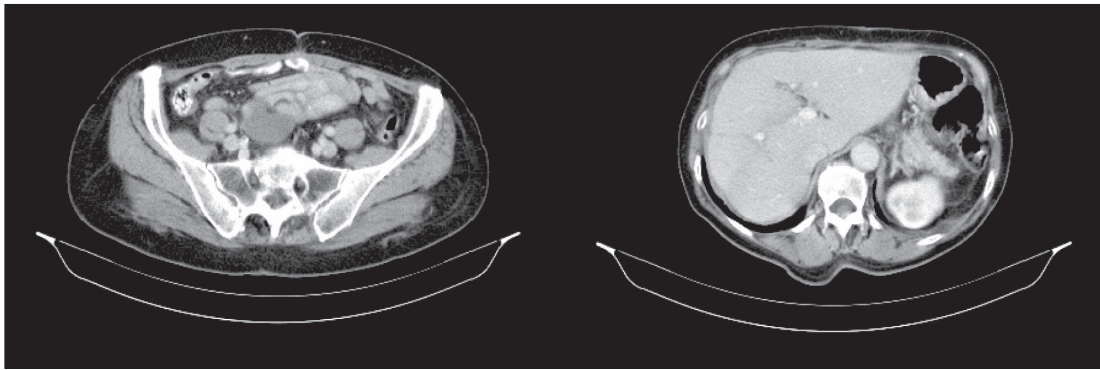


Рис. 7. КТ брюшной полости. Продолженный рост опухоли

прогрессирования, объем операции был ограничен биопсией.

В последующем проведено 4 курса химиотерапии по схеме ХеЛоХ: оксалиплатин – 130 мг/м² в 1-й день внутривенно, кселода – 200 мг/м² в сут. Однако на фоне лечения отмечен продолженный рост опухолевых узлов по брюшине с развитием частичной тонкокишечной непроходимости, которая не требовала экстренного вмешательства.

В настоящее время, через 26 мес после комбинированного лечения, пациентка жива, состояние относительно удовлетворительное. Признаков завершенной кишечной непроходимости нет.

Заключение

Выполнение повторных хирургических вмешательств при псевдомиксоме представляет достаточно сложную задачу для врача в связи с тем, что при продолженном росте сложнее добиться оптимальной циторедукции, однако, на наш взгляд, даже симптоматические операции оправданы в случае признаков компрессии полого органа или при наличии других витальных показаний. К основным условиям к повторному хирургическому вмешательству следует отнести исходный оптимальный уровень циторедукции (CC0-CC1), кроме того, условным критерием благоприятного прогноза считаем длительный безрецидивный период.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deraco M., Baratti D., Inglese M.G., Allaria B., Andreola S., Gavazzi C., Kusamura S. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr; 11 (4): 393–8. doi: 10.1245/ASO.2004.07.002.
2. Bryant J., Clegg A.J., Sidhu M.K., Brodin H., Royle P., Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2005 Feb; 92 (2): 153–8. doi: 10.1002/bjs.4862.
3. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Antonini N., Zoetmulder F.A. Progression of Pseudomyxoma Peritonei after Combined Modality Treatment: Management and Outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (2): 493–499. doi: 10.1245/s10434-006-9174-x.
4. Misdraji J., Yantiss R.K., Graeme-Cook F.M., Balis U.J., Young R.H. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27 (8): 1089–1103.
5. Moran B.J., Cecil T.D. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jul; 12 (3): 585–603.
6. Nakakura E.K. Pseudomyxoma peritonei: more questions than answers. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10; 30 (20): 2429–30. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3764.

Поступила/Received 24.08.18
Принята в печать/Accepted 12.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуллаев Амир Гусейнович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения торако-абдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: amirido@mail.ru. SPIN-код: 5178-8384.

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

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением отдела патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: newbox13@mail.ru. SPIN-код: 1847-6530.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Amir G. Abdullaev, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic Surgery Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Mikhail M. Davydov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Thoracic Surgery Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Nikolay A. Kozlov, MD, PhD, Head of Pathology Department, N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА Д.З. ЗИКІРЯХОДЖАЕВА



Дилшод Зухурович Зикирходжаев родился 9 апреля 1949 г. После окончания Таджикского государственного медицинского института в 1972 г. был направлен хирургом-онкологом в г. Курган-Тюбе, в 1973 г. был переведен на работу в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Душанбе. В 1979 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рак легкого, впервые появившиеся метастазы» во Всесоюзном онкологическом научном центре (г. Москва).

В ноябре 1980 г. он занял пост главного врача Таджикского республиканского клинического онкологического диспансера. Как организатор здравоохранения Дилшод Зухурович внес существенные изменения в структуру службы: основал отделение АСУ, которое позже преобразовалось в Вычислительный центр Министерства здравоохранения, детское онкологическое отделение, иммунологическую лабораторию, специализированный ВТЭК для онкологических больных и др. Под его руководством в повседневную практику онкологов были внедрены технологии сложнейших операций на пищеводе, поджелудочной железе, печени и других органах грудной и брюшной полости.

В 1987 г. Д.З. Зикирходжаев защитил докторскую диссертацию на тему «Нефробластома и нейробластома у детей. Клинико-иммунологическое исследование». В 1988 г. он был утвержден в звании доцента, а в 1989 г. – в звании профессора по специальности «онкология».

С 1988 г. профессор Д.З. Зикирходжаев является деканом лечебного факультета Государственного медицинского института, который реорганизовал

в общемедицинский факультет, был одним из инициаторов принятия новой концепции подготовки медицинских кадров, приблизив ее к мировым стандартам. Он блестящий педагог, профессионал, который воспитал плеяду онкологов, имеет достойную школу. Ныне многие из его учеников работают в центрах СНГ, США, Европы и других стран. Им было подготовлено 35 кандидатов медицинских наук и 12 докторов.

Дилшод Зухурович Зикирходжаев – крупный деятель науки, высококвалифицированный педагог и хирург-онколог высшей категории. Профессор Д.З. Зикирходжаев много внимания уделяет деятельности и развитию онкологической службы республики, является главным онкологом Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, президентом Противораковой ассоциации Республики Таджикистан, членом редакционного совета российских журналов «Вопросы онкологии», «Опухоли мягких тканей и кожи».

В 1994 г. профессор Д.З. Зикирходжаев избран действительным членом SIOP (Европейского общества детских онкологов), а в 1998 г. – почетным академиком Международного академического общества. В августе 1999 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки и техники Республики Таджикистан.

Профессор Д.З. Зикирходжаев многие годы входил в состав членов Большого ученого совета Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино. В течение нескольких лет он возглавлял Объединенную республиканскую комиссию по хирургическим

дисциплинам. Он был председателем диссертационного совета по специальностям «онкология», «акушерство и гинекология» при ВАК РФ в Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибн Сино, а также членом диссертационного совета по специальности «хирургия».

Профессор Д.З. Зикиряходжаев – автор более 400 печатных работ, посвященных различным аспектам клинической онкологии, учебника по онкологии, 12 монографий, принимал активное участие в разработке 6 методических рекомендаций по вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний, преподавания онкологии в медицинских институтах, выпустил 8 сборников работ кафедры онкологии с международным участием. Под его редакцией в 2008 г. завершена работа над республиканскими стандартами лечения злокачественных новообразований.

В сентябре 2006 г. Республиканский клинический центр онкологии реорганизован в ГУ «Онкологический научный центр» МЗ РТ, директором которого назначен профессор Д.З. Зикиряходжаев. Под его руководством были внедрены технологии операций на легких, пищеводе, желудке, поджелудочной железе, толстом кишечнике, открыта иммуногистохимическая лаборатория по определению опухолевых маркеров, начаты профилактические осмотры населения, восстановлена консультативная помощь по регионам Республики Таджикистан.

В 2009 г. Д.З. Зикиряходжаев Номинационным комитетом Европейской ассамблеи награжден международной наградой «Объединенная Европа» за личный вклад в развитие интеграционных процессов в здравоохранении и Почетным дипломом Московского онкологического общества за активную медицинскую и общественную деятельность.

Друзья, коллеги, ученики и редколлегия журнала «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Дилшода Зухуровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и успешной реализации всех творческих планов.