

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 24.12.2019 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 19,0; усл. печ. л. 17,8; уч.-изд. л. 18,5.

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, № 6 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. Чердынцова, *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: 24.12.2019
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, № 6 2019

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

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

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

Executive 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. Imyanitov, 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

<i>Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н.</i> Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Шишова А.С., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Черная А.В., Артемьева А.С., Криворотько П.В.</i> Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной железы	12
<i>Рагулин Ю.А., Афонин Г.В., Бекетов Е.Е., Усачев В.С., Капинус В.Н., Смоленев Е.И., Пригородов А.А., Каплан М.А., Гулидов И.А., Гамаюнов С.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Анализ качества жизни больных неоперабельным раком легкого, получающих лучевую и фотодинамическую терапию	20
<i>Амосова В.А., Петровский А.В., Черных М.В., Коваленко Е.И., Фролова М.А., Валиев Р.К., Нечушкин М.И., Кирсанов В.Ю., Высоцкая И.В., Автомонов Д.Е.</i> Лечение больной раком молочной железы с метастазами в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы. Клинический случай и обзор литературы	31

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Солодских С.А., Паневина А.В., Новикова А.Г., Дворецкая Ю.Д., Грязнова М.В., Старков А.А., Маслов А.Ю., Михайлов А.А., Хинопулос К., Попов В.Н.</i> Интегральный анализ геномных и транскриптомных изменений при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме в российской популяции	39
<i>Селякова М.С., Агеева Т.А., Савченко С.В.</i> Взаимоотношение экспрессии металлопротеиназ и TIMP1 с выраженностью воспалительной инфильтрации в шейке матки у женщин разных возрастных групп при интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме	50
<i>Сидоренко Ю.С., Кит О.И., Попов И.А., Шихлярова А.И., Росторгужев Э.Е., Тимошкина Н.Н., Гусарева М.А., Арапова Ю.Ю., Потемкин Д.С., Пушкин А.А., Стасов В.В.</i> Влияние импульсных магнитных полей на экспрессию генов онкосупрессоров в эксперименте на культуре клеток глиобластомы человека T98G	57
<i>Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Небова Ю.А., Ларионова И.В., Черемисина О.В., Перельмутер В.М.</i> Прогностическая значимость маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и морфологических характеристик плоскоклеточных карцином головы и шеи в развитии лимфогенных метастазов	67
<i>Трещалина Е.М., Черкасова Ж.Р., Андропова Н.В., Лукашева Е.В., Бабаева Г., Клинский Е.Ю., Трещалин М.И., Цуркан С.А.</i> Моделирование интернализации водорастворимых противоопухолевых цитостатиков в тонкой кишке экспресс-методом <i>ex vivo</i> с помощью хемилюминесценции	75
<i>Дубовцева И.Ю., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г.</i> Роль сиртуина 1 в регуляции клеток меланомы	82
<i>Мухаммадиев Рин.С., Мухаммадиев Риш.С., Бирюля В.В., Идиятов И.И., Набатов А.А., Глинушкин А.П., Валиуллин Л.Р.</i> Оценка цитотоксичности трихотецена <i>fusarium sp.</i> на линию рака молочной железы <i>in vitro</i>	90

ОБЗОРЫ

<i>Сергеева Н.С., Алентов И.И., Ортабаева Д.Р., Маршутина Н.В., Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д.</i> ПСА и его изоформы в сыворотке крови женщин в норме и при патологических процессах в молочной железе	96
<i>Васильченко Н.Г., Кутулин Д.С., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Полуэктов С.И., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солдатова К.И., Максимов А.Ю., Кит О.И., Сидоренко Ю.С.</i> Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки	105
<i>Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В., Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса	114

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Коростышевская А.М., Папуша Л.И., Савелов А.А.</i> Врожденная медуллобластома: пре- и постнатальное МРТ наблюдение	122
<i>Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М., Ефтеев Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А.</i> Саркома из фолликулярных дендритных клеток (клинический случай)	129
<i>Костромицкий Д.Н., Дроздов Е.С., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Подъяблонский А.С., Бондарь Л.Н., Тарасова А.С.</i> Рак желудка с солитарным метастазом в яичко: редкий клинический случай	134
<i>Лыков А.В., Знобищев В.Г., Попов И.Б., Кельн А.А.</i> Клинический случай комплексного лечения метастатического рака мочевого пузыря	140

Содержание «Сибирского онкологического журнала» за 2019 г.	144
Список авторов статей, опубликованных в 2019 году	149

Новогоднее поздравление от редактора	153
--	-----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Zhuikova L.D., Choyznzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Cancer incidence in Siberia and Russian far East	5
---	---

CLINICAL STUDIES

Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenko A.V., Shishova A.S., Smirnova V.O., Kostromina E.V., Chernaya A.V., Artemieva A.S., Kryvorotko P.V. Diagnostic value of ultrasound color doppler mapping in early detection of breast cancer	12
Ragulin Yu.A., Afonin G.V., Beketov E.E., Usachev V.S., Kapinus V.N., Smolenov E.I., Prigorodov A.A., Kaplan M.A., Gulidov I.A., Gamayunov S.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of the quality of life of patients with inoperable lung cancer during radiotherapy and photodynamic therapy	20
Amosova V.A., Petrovsky A.V., Chernykh M.V., Kovalenko E.I., Frolova M.A., Valiev R.K., Nechushkin M.I., Kirsanov V.Yu., Vysotskaya I.V., Avtomonov D.E. Treatment of breast cancer with metastatic contralateral axillary lymph nodes: case report and literature review	31

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Solodskikh S.A., Panevina A.V., Novikova A.G., Dvoretzkaya Yu.D., Gryaznova M.V., Starkov A.A., Maslov A.Yu., Mikhailov A.A., Khinopulos K., Popov V.N. Integral analysis of genomic and transcriptomic changes in clear cell renal cell carcinoma in the russian population	39
Seliakova M.S., Ageeva T.A., Savchenko S.V. Relationship between metalloproteinase and TIMP1 expression and intensity of cervical inflammatory reaction in women of different age groups with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma	50
Sidorenko Yu. S., Kit O.I., Popov I.A., Shikhlyarova A.I., Rostorguev E.E., Timoshkina N.N., Gusareva M.A., Arapova Yu.Yu., Potemkin D.S., Pushkin A.A., Stasov V.V. Effect of pulsed magnetic fields on the expression levels of tumor suppressor genes in human T98G glioblastoma cell line	57
Bychkov V.A., Bondar L.N., Nebova J.A., Larionova I.V., Cheremisina O.V., Perelmuter V.M. Prognostic significance of the epithelial-mesenchymal transition markers and morphological characteristics of head and neck squamous cell carcinomas in the development of lymphogenous metastases	67
Treshalina H.M., Tcherkassova J.R., Andronova N.V., Lukasheva E.V., Babayeva G., Klinski E.Yu., Treshchalina M.I., Tsurkan S.A. Modeling of ex vivo internalization method of water- soluble anticancer drugs in small intestine using chemiluminescence.....	75
Dubovtseva I.Yu., Aksenenko M.B., Ruksha T.G. Role of Sirtuin 1 in regulation of melanoma cell proliferation	82
Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Idiyatov I.I., Nabatov A.A., Glinushkin A.P., Valiullin L.R. An <i>in vitro</i> estimation of cytotoxicity of fusarium trichothecene on the breast cancer cell line	90

REVIEWS

Sergeeva N.S., Alentov I.I., Ortabaeva D.R., Marshutina N.V., Zakiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D. Prostate-specific antigen and its molecular forms in blood serum of healthy women and women with breast disease	96
Vasilchenko N.G., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Potemkin D.S., Poluektov S.I., Gusareva M.A., Kosheleva N.G., Soldatova K.I., Maximov A.Yu., Kit O.I., Sidorenko Yu.S. Modern radiotherapy regimens and biomarkers of radioresistant rectal tumor cells	105
Potapov A.L., Dorozhkin A.D., Gamaiunov S.V., Skoropad V.Yu., Kostyuk I.P., Kudryavtsev D.D., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Perioperative nutritional support in gastric cancer patients undergoing radical surgery	114

CASE REPORTS

Korostyshevskaya A.M., Papusha L.I., Savelov A.A. Congenital medulloblastoma: prenatal and postnatal MRI findings	122
Bondar L.N., Perelmuter V.M., Efteev L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A. Follicular dendritic cell sarcoma (A case report)	129
Kostromitsky D.N., Drozdov E.S., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Podyablonsky A.S., Bondar L.N., Tarasova A.S. Gastric cancer with solitary metastasis in the testis: a rare clinical case	134
Lykov A.V., Znobishchev V.G., Popov I.B., Keln A.A. Clinical case of multimodality treatment of metastatic bladder cancer	140

Contents of Siberian Journal on Oncology for 2019	144
---	-----

The list of the authors of the article published in 2019	149
--	-----

New year message from the editor-in-chief	154
---	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11
УДК: 616-006.04(571.1/.5+571.6)

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 5–11. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.

For citation: Zhuikova L.D., Choynzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 5–11. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

Л.Д. Жуйкова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, О.А. Ананина¹, И.Н. Одинцова²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: zhuikovalili@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения, проживающего на 20 территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (СФО и ДФО). **Материал и методы.** Использованы данные канцер-регистров территорий в 2005–2018 гг. и Федеральной службы государственной статистики РФ о численности и поло-возрастном составе населения. Проведен анализ экстенсивных, стандартизованных показателей. **Результаты.** За период исследования на территориях округов диагностировано 1 336 260 новых случаев ЗНО, из них 77,2 % – в СФО. Наибольший темп роста числа больных в СФО отмечался в республиках Хакасия (84,8 %), Тыва (61,9 %), Бурятия (52,8 %), Красноярском крае (82,4 %), в ДФО – в Сахалинской области (43,6 %) и Камчатском крае (41,8 %). Средний возраст заболевших в 2018 г. составил 55,7 года, для мужчин – 57,9, для женщин – 53,7 года, что меньше, чем в 2005 г. (57,4, 59,1 и 55,9 года соответственно). В структуре онкозаболеваемости мужского населения округов преобладал рак легкого (19,5 %), у женщин – опухоли органов репродуктивной системы (38,4 %). Наибольший стандартизованный показатель заболеваемости в 2018 г. в СФО регистрировался в Иркутской области, Алтайском и Красноярском краях, в ДФО – в Сахалинской и Магаданской областях. **Заключение.** В регионе наблюдался рост числа заболевших ЗНО и стандартизованного показателя заболеваемости. Средний возраст заболевших мужчин и женщин в регионе уменьшился («омоложение» рака). Темп прироста стандартизованного показателя ЗНО выше в женской популяции. В регионе отмечался рост показателей заболеваемости теми видами рака, одним из факторов риска которых является «западный» образ жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, Сибирский федеральный округ, Дальневосточный федеральный округ.

CANCER INCIDENCE IN SIBERIA AND RUSSIAN FAR EAST

L.D. Zhuikova¹, E.L. Choynzonov^{1,2}, O.A. Ananina¹, I.N. Odintsova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: zhuikovalili@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze the cancer incidence among the population living in Siberia and Russian Far East. **Material and Methods.** Cancer incidence and mortality data collected from population-based cancer registries of the Russian Cancer Statistics, covering the period 2005–2018, were used. The crude and age-standardized cancer incidence rates were analyzed. **Results.** During the study period, 1 336 260 new cases of cancer were diagnosed in the regions of Siberia and Russian Far East. Of them, 77.2 % new cancer cases were registered in the Siberian Federal District. The highest percent of increase in the number of cancer cases in the Siberian Federal District was observed in the republics of Khakassia (84.8 %), Tuva (61.9 %), Buryatia (52.8 %), and Krasnoyarsk Krai (82.4 %). In the Far Eastern Federal District, the highest cancer incidence rates were registered in the Sakhalin Region (43.6 %) and Kamchatka Krai (41.8 %). The average age of patients in 2018 was 55.7 years (57.9 years for men and 53.7 years for women) compared to 57.4, 59.1 and 55.9 years, respectively in 2005. Lung cancer was the most commonly diagnosed cancer in men (19.5 %), whereas cancer of the female reproductive system was the most prevalent in women (38.4 %). The highest age-standardized cancer incidence rates in the Siberian Federal District in 2018 were observed in the Irkutsk region, Altai and Krasnoyarsk territories. In the Far Eastern Federal District, the highest age-standardized cancer incidence rates were observed in the Sakhalin and Magadan regions. **Conclusion.** The number of new cancer cases and age-standardized cancer incidence rate were shown to increase in Siberia and Russian Far East. The average age of men and women diagnosed with cancer decreased. The percent of increase in the age-standardized cancer incidence rate was higher in women than in men. Many of the most prevalent cancers were associated with the «westernized lifestyle» of developed countries.

Key words: malignant tumors, cancer incidence, Siberian Federal District, Far Eastern Federal District.

В настоящее время неинфекционные заболевания являются причиной большинства смертей в мире. Ожидается, что в XXI веке злокачественные новообразования (ЗНО) будут основной причиной смерти и единственным наиболее важным препятствием для увеличения продолжительности жизни во многих странах. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. ЗНО явились первой/второй по значимости причиной смерти у лиц в возрасте до 70 лет в 91 из 172 стран и занимали третье/четвертое ранговое по заболеваемости место в 22 государствах [1]. Каждый пятый мужчина и каждая шестая женщина заболевают раком в течение своей жизни, и каждый восьмой мужчина и одна из одиннадцати женщин умрут от него. По данным GLOBOCAN 2018 г., в мире зарегистрировано 18,1 млн новых случаев ЗНО (17,0 млн без немеланомного рака кожи) и 9,6 млн. случаев смерти от них (9,5 млн без немеланомного рака кожи).

У лиц обоих полов рак легких является наиболее часто диагностируемым ЗНО (2 094 млн. случаев; 11,6 % от общего числа случаев), за которым следуют рак молочной железы (2 089 млн; 11,6 %), колоректальный рак (1 800 млн; 10,0 %) и опухоли предстательной железы (1 276 млн; 7,1 %). Среди мужчин наиболее частым ЗНО является рак легких (14,5 %), за которым следуют рак простаты (13,5 %) и колоректальный рак (10,9 %) [2–4]. Среди женщин наиболее часто диагностируемым ЗНО является рак молочной железы (24,2 %), за которым следуют колоректальный рак (9,5 %), рак легких (8,4 %) и рак шейки матки (6,6 %). При этом наиболее часто диагностируемые ЗНО и основная причина смерти от них существенно различаются в разных странах в зависимости от

степени экономического развития и связанных с ним социальных факторов и образа жизни. Данные за 2018 г. свидетельствуют о том, что в странах с высоким индексом человеческого развития заболеваемость раком в 2–3 раза выше, чем в странах с низким или средним уровнем этого показателя. Основные локализации опухолей в мире также изменились по сравнению с данными 2012 г. Для быстро растущих экономик развивающихся стран предполагается переход от рака, связанного с бедностью или инфекцией, к новообразованиям, связанным с образом жизни, более типичным для промышленно развитых государств [2].

Расширение профилактических противораковых мероприятий снижает показатели заболеваемости, например, наблюдается уменьшение заболеваемости раком легких у мужчин в Северной Европе и Северной Америке или раком шейки матки во многих регионах, за исключением Африки к югу от Сахары, по сравнению с данными 2012 г. Тем не менее страны мира сталкиваются с общим увеличением случаев заболевания раком в абсолютном исчислении. На Азию приходится почти половина новых случаев рака и более половины случаев смерти от рака. Согласно оценкам, в Азии и Африке доля смертей от рака выше (7,3 и 57,3 % соответственно) по сравнению с их частотой (5,8 и 48,4 % соответственно). МАИР предполагает, что эта тенденция, вероятно, обусловлена более высокой частотой типов рака, связанных с худшим прогнозом, а также в большей степени с ограниченным доступом к своевременной диагностике и лечению [2].

В Российской Федерации ЗНО оказывают существенное влияние на здоровье населения, увеличивая заболеваемость, смертность, нанося обществу

социальный и экономический ущерб [5]. При этом уровень онкологических заболеваний на различных территориях федеральных округов неодинаков [6–10]. Знание статистических и эпидемиологических данных о заболеваемости различных групп населения лежит в основе разработки региональных противораковых программ [11, 12]. В этой связи анализ онкоэпидемиологической ситуации на территориях двух федеральных округов – Сибирского (СФО) и Дальневосточного (ДФО), – где проживает около 25,4 млн человек (17,3 % от РФ) (на 01.01.2019), является актуальным.

Цель исследования – анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения, проживающего на различных территориях Сибири и Дальнего Востока.

Материал и методы

Расчет показателей заболеваемости производился по данным учетно-отчетной медицинской документации (форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями») специализированных учреждений региона за 2005–18 гг. и сведений Федеральной службы государственной статистики РФ о численности и половозрастном составе населения 20 административных территорий (без Чукотского АО) [13]. Согласно Указу Президента Российской Федерации от 03.11.2018 № 632 «О внесении изменений в перечень федеральных округов, утвержденный Указом Президента Российской Федерации от 13 мая 2000 г. № 849» Республика Бурятия и Забайкальский край вошли в состав ДФО. В нашей работе оценка динамики показателей заболеваемости осуществлялась без учета данного территориального изменения.

Анализ онкологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым

(мировой стандарт) методом, определялась их динамика [14]. Использованы методы онкологической статистики, с применением программы «ОНКОСТАТ».

Результаты и обсуждение

За 14 лет в регионе диагностировано 1 336 260 новых случаев злокачественных новообразований, из них 77,2 % в СФО, так как на его территории проживает основная часть населения (около 67,8 %). Из общего числа заболевших в СФО 15,7 % были жителями Новосибирской области, 14,9 % – Алтайского края, 13,9 % – Красноярского края, 13,6 % – Иркутской области, 11,1% – Омской области. В ДФО наибольшая часть больных проживали в Приморском (32,5 %) и Хабаровском (23,8 %) краях, Амурской области (13,0 %) и Республике Саха (10,1 %).

В течение рассматриваемого периода число заболевших ЗНО увеличивалось. В 2005 г. диагноз злокачественного новообразования в округах был установлен 81 549 пациентам, в 2018 г. – 112 862, прирост составил 38,4 %. Наиболее быстрыми темпами увеличивалось число больных в республиках Хакасия (84,8 %), Тыва (61,9 %), Бурятия (52,8 %) и в Красноярском крае (82,4 %). На Дальнем Востоке максимальный прирост наблюдался в Сахалинской области (43,6 %) и в Камчатском крае (41,8 %) (рис. 1).

Женщинам диагноз ЗНО ставится чаще – 709 284 (53,1 %), чем мужчинам, – 626 976 (46,9 %), так как в регионе численность женского населения на 13,2 % выше, чем мужского. Максимальное число заболевших приходится на возрастную группу старше 60 лет – 61,7 %, в том числе у мужчин – 64,3 %, у женщин – 59,4 %.

Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре заболеваемости ЗНО населения СФО и

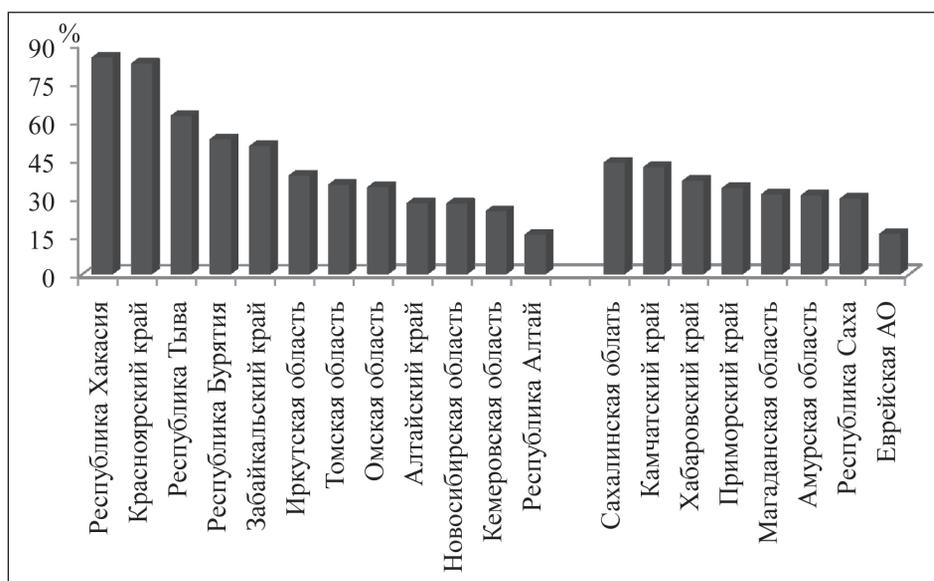


Рис. 1. Темп прироста количества вновь выявленных случаев злокачественных новообразований на территориях СФО и ДФО

Таблица 1

Стандартизованный показатель заболеваемости и его темп прироста на территориях СФО и ДФО

Территория	Стандартизованный показатель (мировой стандарт) на 100 тыс. населения		Темп прироста СП, %	p
	2005 г.	2018 г.		
СФО	231,3 ± 1,0	283,5 ± 1,0	22,6	0,0000
Алтайский край	253,8 ± 2,8	300,7 ± 2,9	18,5	0,0000
Республика Алтай	221,7 ± 11,2	203,7 ± 8,9	-8,1	0,2894
Кемеровская область	204,6 ± 2,4	233,3 ± 2,4	14,0	0,0033
Новосибирская область	252,9 ± 2,7	277,5 ± 2,6	9,8	0,0036
Омская область	252,1 ± 3,3	294,3 ± 3,2	16,7	0,0000
Томская область	270,2 ± 4,7	296,7 ± 4,4	9,8	0,0225
Республика Бурятия	189,5 ± 4,3	250,8 ± 4,5	32,4	0,0000
Республика Тыва	199,6 ± 9,4	266,8 ± 9,8	33,6	0,0005
Республика Хакасия	169,1 ± 5,2	269,9 ± 5,9	59,6	0,0000
Красноярский край	194,5 ± 2,4	297,8 ± 2,7	53,1	0,0000
Иркутская область	260,8 ± 2,9	323,5 ± 3,1	24,1	0,0000
Забайкальский край	212,4 ± 4,3	282,8 ± 4,6	33,2	0,0002
ДФО	226,9 ± 1,7	266,7 ± 1,7	17,6	0,0000
Республика Саха	211,0 ± 5,1	215,9 ± 4,4	2,3	0,1725
Приморский край	217,4 ± 2,7	256,0 ± 3,0	17,7	0,0001
Хабаровский край	237,7 ± 3,7	288,0 ± 3,8	21,1	0,0006
Амурская область	229,2 ± 4,7	270,1 ± 4,8	17,8	0,0000
Камчатский край	228,4 ± 8,0	281,8 ± 8,0	23,4	0,0000
Магаданская область	242,8 ± 12,3	290,1 ± 12,0	19,5	0,0005
Сахалинская область	258,2 ± 6,5	321,3 ± 6,6	24,4	0,0002
Еврейская АО	242,2 ± 10,6	259,1 ± 10,6	7,0	0,0554

ДФО в 2018 г. являлись: кожа (11,9 %, с меланомой – 13,4 %), трахея, бронхи, легкое (11,6 %), молочная железа (10,9 %), предстательная железа (7,0 %), ободочная кишка (6,1 %), желудок (5,9 %), прямая кишка, ректосигмоидное соединение и анус (4,6 %), лимфатическая и кроветворная ткань (4,5 %).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения региона преобладали опухоли трахеи, бронхов, легкого (19,5 %), предстательной железы (14,5 %), кожи (9,2 %, с меланомой – 10,5 %), желудка (7,4 %), ободочной кишки (5,6 %), почек (5,1 %), прямой кишки (4,8 %), лимфатической и кроветворной ткани (4,8 %). У женщин значимый удельный вес имели новообразования молочной железы (20,4 %), кожи (14,1 %, с меланомой – 15,9 %), тела матки (6,8 %), ободочной кишки (6,5 %), шейки матки (6,3 %), трахеи, бронхов, легкого (4,7 %), желудка (4,6 %) и прямой кишки (4,4 %).

Каждая четвертая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (22,9 %), локализовалась в органах дыхания, у женщин удельный вес этих новообразований в 4,5 раза меньше (5,1 %). Ниже у женщин и доля новообразований органов желудочно-кишечного тракта (С15–19): 16,1 % и 20,2 % соответственно. Максимальный удельный вес в структуре онкологической заболеваемости в женской популяции имели опухоли органов репродуктивной системы (38,4 %).

Наибольший показатель заболеваемости в 2018 г. в СФО регистрировался в Иркутской области, Алтайском и Красноярском краях, в ДФО – в Сахалинской и Магаданской областях. С течением времени стандартизованный показатель заболеваемости увеличивался как в округах в целом, так и на отдельных их территориях, за исключением трех административных образований – республик Алтай и Саха и Еврейской АО. Максимальный темп прироста СП наблюдался в республиках Хакасия, Тыва, Бурятия, Красноярском и Забайкальском краях (табл. 1).

В округах заболеваемость в мужской популяции на протяжении всего 14-летнего периода выше, чем в женской. В 2005 г. соотношение составило 1,4, в 2018 г. – 1,3. Та же ситуация и на отдельных территориях, при этом отмечается уменьшение этого соотношения, т.е. более быстрыми темпами растет заболеваемость у женщин. И это подтверждают расчеты – прирост показателя заболеваемости у мужчин за исследуемый период в регионе составил 16,1 %, у женщин – 27,0 %. В административных образованиях аналогичная ситуация (исключение республики Алтай и Хакасия). Темп прироста показателя у женщин выше, чем у мужчин: в Магаданской области – в 40 раз, в Еврейской АО – в 14 раз, в Новосибирской области в 3,3 раза, в Омской области – в 3,0 раза, в Томской области – в 2,6 раза, Хабаровском крае – в 2,4 раза, Приморском крае – в 2,3 раза.

Таблица 2

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ЗНО на территориях, входящих в состав СФО и ДФО (число лет)

Территория	2005 г.				2018 г.			
	Оба пола	Мужчины	Женщины	Разница	Оба пола	Мужчины	Женщины	Разница
СФО	57,5	59,2	56,0	3,2	55,4	57,7	53,4	4,3
Алтайский край	57,9	59,6	56,3	3,3	55,8	57,9	53,8	4,1
Республика Алтай	57,4	59,8	55,4	4,4	55,2	55,7	54,6	1,1
Кемеровская область	57,9	59,7	56,4	3,3	55,9	58,0	54,1	3,9
Новосибирская область	57,5	59,3	55,9	3,4	54,6	56,5	52,9	3,6
Омская область	58,4	60,3	56,5	3,8	55,6	58,2	53,3	4,9
Томская область	57,4	59,2	55,7	3,5	55,2	57,1	53,5	3,6
Республика Бурятия	56,8	58,2	55,5	2,7	55,2	57,6	53,2	4,4
Республика Тыва	55,5	58,1	53,4	4,7	55,9	58,6	54,1	4,5
Республика Хакасия	56,7	58,9	54,8	4,1	56,0	58,1	54,0	4,1
Красноярский край	57,3	58,7	56,1	2,6	55,6	57,9	53,6	4,3
Иркутская область	57,1	58,2	56,1	2,1	54,9	57,6	52,6	5,0
Забайкальский край	55,5	57,7	53,90	3,8	56,1	58,7	54,0	4,7
ДФО	57,2	58,7	55,7	3,0	56,7	58,9	54,8	4,1
Республика Саха	55,5	57,0	54,0	3,0	55,2	57,1	53,5	3,6
Приморский край	57,5	59,2	56,0	3,2	57,1	59,4	55,1	4,3
Хабаровский край	57,7	59,7	55,9	3,8	56,3	58,4	54,5	3,9
Амурская область	57,2	58,8	55,6	3,2	56,8	59,1	54,7	4,4
Камчатский край	56,3	57,5	55,1	2,4	56,7	58,1	55,4	2,7
Магаданская область	56,9	56,4	57,4	1,0*	56,9	60,2	54,3	5,9
Сахалинская область	57,2	58,3	56,1	2,2	57,8	60,1	55,6	4,5
Еврейская АО	56,0	57,7	54,5	3,2	56,7	59,2	54,2	5,0

Примечание: * – показатель больше у женщин.

Таблица 3

Стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости злокачественными опухолями различных локализаций на территориях, входящих в состав СФО и ДФО, 2018 г. оба пола, на 100 тыс. населения

Территория	Пищевод	Желудок	Печень	Молочная железа	Шейка матки	Тело матки
СФО	3,5 ± 0,1	15,5 ± 0,2	4,3 ± 0,1	56,5 ± 0,6	20,5 ± 0,4	18,4 ± 0,3
Алтайский край	3,1 ± 0,3	13,4 ± 0,6	3,9 ± 0,3	54,8 ± 1,7	15,0 ± 1,0	19,7 ± 1,0
Республика Алтай	2,4 ± 1,0	11,6 ± 2,1	6,0 ± 1,4	40,0 ± 5,0	17,9 ± 3,6	11,2 ± 2,8
Кемеровская область	2,6 ± 0,3	12,1 ± 0,5	3,6 ± 0,3	48,0 ± 1,5	15,6 ± 0,9	18,8 ± 0,9
Новосибирская область	2,8 ± 0,2	13,9 ± 0,6	3,8 ± 0,3	56,8 ± 1,6	13,1 ± 0,8	18,9 ± 0,9
Омская область	3,0 ± 0,3	14,7 ± 0,7	2,9 ± 0,3	54,8 ± 1,9	17,3 ± 1,1	19,9 ± 1,1
Томская область	3,4 ± 0,5	17,4 ± 1,0	7,1 ± 0,7	67,0 ± 2,9	17,3 ± 1,5	17,8 ± 1,5
Республика Бурятия	7,1 ± 0,7	18,4 ± 1,2	6,7 ± 0,8	42,9 ± 2,5	35,7 ± 2,4	12,4 ± 1,3
Республика Тыва	6,8 ± 1,6	29,3 ± 3,3	14,4 ± 2,3	56,2 ± 5,5	49,3 ± 5,1	6,8 ± 2,0
Республика Хакасия	4,1 ± 0,7	16,2 ± 1,4	3,3 ± 0,6	54,7 ± 3,7	19,6 ± 2,3	17,1 ± 2,0
Красноярский край	3,2 ± 0,3	17,0 ± 0,6	4,8 ± 0,3	63,3 ± 1,7	21,6 ± 1,0	20,0 ± 0,9
Иркутская область	4,7 ± 0,4	19,7 ± 0,7	4,5 ± 0,4	63,8 ± 1,9	25,2 ± 1,3	18,8 ± 1,0
Забайкальский край	4,1 ± 0,5	16,9 ± 1,1	2,0 ± 0,4	58,2 ± 2,8	40,4 ± 2,5	14,1 ± 1,3
ДФО	4,7 ± 0,2	16,0 ± 0,4	6,1 ± 0,3	51,1 ± 0,8	20,6 ± 0,7	15,9 ± 0,6
Республика Саха	6,5 ± 0,8	16,7 ± 1,2	15,7 ± 1,2	35,3 ± 2,4	21,6 ± 1,9	9,3 ± 1,2
Приморский край	4,1 ± 0,4	13,9 ± 0,7	5,0 ± 0,4	51,3 ± 1,8	16,4 ± 1,1	16,5 ± 1,0
Хабаровский край	4,6 ± 0,5	16,5 ± 0,9	4,9 ± 0,5	56,4 ± 2,3	20,4 ± 1,5	17,5 ± 1,3
Амурская область	3,4 ± 0,5	14,3 ± 1,1	3,4 ± 0,5	52,4 ± 2,9	22,1 ± 2,1	18,4 ± 1,7
Камчатский край	5,9 ± 1,1	18,3 ± 2,0	3,9 ± 0,9	58,5 ± 4,9	23,3 ± 3,4	16,1 ± 2,6
Магаданская область	6,0 ± 1,7	17,2 ± 2,9	3,2 ± 1,1	50,3 ± 6,6	41,2 ± 6,3	16,2 ± 3,5
Сахалинская область	6,5 ± 0,9	23,7 ± 1,7	7,0 ± 1,0	60,1 ± 3,9	25,8 ± 2,8	17,1 ± 2,0
Еврейская АО	4,7 ± 1,4	16,9 ± 2,6	4,2 ± 1,3	42,3 ± 5,7	21,3 ± 4,4	13,8 ± 3,2

Средний возраст заболевших в 2018 г. составил 55,7 года, для мужчин – 57,9, для женщин – 53,7 года (в 2005 г. – 57,4, 59,1 и 55,9 года соответственно). За период исследования наблюдалось «омоложение» рака, т.е. средний возраст заболевших мужчин и женщин практически на всех территориях СФО и ДФО уменьшился. За исключением Республики Тыва, Забайкальского, Камчатского краев и Сахалинской области, где этот показатель незначительно увеличился. Отмечалось различие среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами, которые особенно велики в 2018 г. в Магаданской, Иркутской, Омской областях, Еврейской АО и Забайкальском крае (табл. 2).

Изменения возрастной структуры населения, образа его жизни, увеличение продолжительности жизни, социально-экономические преобразования, происходящие в стране, обусловили снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, связанными с низким социально-экономическим статусом населения и инфекционными заболеваниями, и, наоборот, рост заболеваемости видами рака, встречаемыми в наиболее «развитых» странах, фактором риска которых является распространение так называемого «западного» образа жизни. В округах наблюдался рост показателей: у женщин – при раке тела матки (темпы прироста – 41,3 %), молочной железы (темпы прироста – 34,2 %) и легкого (темпы прироста – 33,3 %); у мужчин – при новообразованиях предстательной железы (темпы прироста – 147,2 %); у лиц обоих полов увеличилась заболеваемость меланомой кожи (темпы прироста – 35,7 %), опухолями головного мозга (темпы при-

роста – 49,2 %), раком щитовидной железы (темпы прироста – 49,0 %), почки (42,1 %), кожи (33,0 %), поджелудочной железы (29,1 %), ободочной кишки (23,6 %) и прямой кишки (20,3 %).

Тем не менее в популяциях, проживающих на различных территориях, отмечается и разница в частоте встречаемости ЗНО определенных локализаций (рак пищевода, желудка, молочной железы, печени, шейки и тела матки), что указывает на значение и местных факторов риска (образа жизни, особенностей питания и т. д.) в развитии опухоли (табл. 3).

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы: в динамике наблюдался рост числа заболевших ЗНО и стандартизованного показателя заболеваемости как в целом в федеральных округах, так и практически на всех территориях, входящих в их состав. В 2018 г. средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом ЗНО меньше, чем у мужчин на всех территориях. Выше в женской популяции и темпы прироста показателей заболеваемости злокачественными опухолями. В популяциях СФО и ДФО наблюдался рост показателей заболеваемости тем опухолями, одним из факторов риска которых является «западный» образ жизни. Однако различия в частоте встречаемости опухолей определенных локализаций (рак пищевода, желудка, молочной железы, печени, шейки и тела матки) говорит и о значении территориальных факторов риска в их развитии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Observatory [Internet]. URL: <https://www.who.int/gho/database/en>. (cited 2018 June 21).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Миллер С.В., Фролова И.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Байдала П.Г., Полищук Т.В., Родионов Е.О., Манибадаров Ж.Н. Одиночные округлые образования в легком, тактика ведения. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 11(с1): 80–82. [Miller S.V., Frolova I.G., Velichko S.A., Tuzikov S.A., Baidala P.G., Polischuk T.V., Rodionov Ye.O., Manibadarov Zh.N. Single round lung formations, management. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11(с1): 80–82. (in Russian)].
4. Одинова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Стивакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(4): 89–95. [Odintsova I.N., Cheremisina O.V., Pisareva L.F., Spivakova I.O., Vusik M.V. Epidemiology of colorectal cancer in Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(4): 89–95. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-89-95.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
6. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого в регионе Сибири и Дальнего Востока: эпидемиологические аспекты. Пульмонология. 2013; 5: 5–8. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Volkov M.V., Gurina L.I., Boyarkina A.P. Epidemiology of lung cancer in Siberia and Russian Far East. *Russian Pulmonology*. 2013; (5): 5–8. (in Russian)]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-5-8.
7. Чойнзон Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д., Ананина О.А., Одинова И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005–2016 гг.). Вопросы онкологии. 2018; (64)6: 732–738. [Choyzonov E.L., Pisareva L.F., Zhukova L.D., Ananina O.A., Odintsova I.N. Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005–2016). *Problems in Oncology*. 2018; (64)6: 732–738. (in Russian)].
8. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1: 68–75. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. Cancer incidence among population of siberia and Russian far east. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1: 68–75. (in Russian)].
9. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Воробьев В.А., Ананина О.А., Жуикова Л.Д., Чойнзон Е.Л. Заболеваемость раком легкого населения Томской области. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4: 43–47. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Vorobjev V.A., Ananina O.A., Zhukova L.D., Choyzonov E.L. Lung cancer morbidity among population of the Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 4: 43–47. (in Russian)].
10. Чойнзон Е.Л., Жуикова Л.Д., Ананина О.А., Одинова И.Н., Пикалова Л.В. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты). Современная онкология. 2019; 21(2): 6–9. [Choyzonov E.L., Zhukova L.D., Ananina O.A., Odintsova I.N., Pikalova L.V. Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects). *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21(2): 6–9. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2019.2.190413.
11. Одинова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Жуикова Л.Д., Андропова Т.В. Онкологическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; Прил. 2: 39–40. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A., Zhukova L.D., Andropova T.V. Oncological situation in Siberia and the Far East. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; Suppl. 2: 39–40. (in Russian)].

12. Чойнзон Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Батищева М.С. Качество диагностики и учета онкологических больных в Томской области в 2004–2014 гг. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015; 59(6): 14–18. [Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Zhukova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A., Pikalova L.V., Batishcheva M.S. The quality of diagnostic and registration of oncological patients in the Tomsk region in 2004–2014. *Public health of the Russian Federation*. 2015; 59(6): 14–18. (in Russian)].

13. *Бюллетень* «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту». [cited 2019 September 20] Available at: [http://](http://www.rosstat.gov.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094)

www.rosstat.gov.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094

14. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. [Petrova G.V., Gretssova O.P., Kaprin A.D. Starinsky V.V. Features and methods for calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow, 2014. 40 p. (in Russian)].

Поступила/Received 13.07.19
Принята в печать/Accepted 10.09.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жуйкова Лилия Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

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

Ананина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3697-1111. Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4631-9100. Researcher ID (WOS): D-2326-2012. Author ID (Scopus): 6603745719. ORCID: 0000-0003-3942-7944.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России, номер гранта в форме субсидии: 05.604.21.0221, уникальный идентификатор проекта – RFMEFI60419X0221.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lilia D. Zhukova, MD, PhD, Head of Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: zhuikovalili@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

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

Olga A. Ananina, MD, PhD, Senior Researcher, Epidemiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8708-2012. Author ID (Scopus): 56366338100. ORCID: 0000-0001-8002-3189.

Irina N. Odintsova, MD, DSc, Hygiene Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2326-2012. Author ID (Scopus): 6603745719. ORCID: 0000-0003-3942-7944.

Funding

This study was financially supported by the grant of the Ministry of Education and Sciences of the Russian Federation: 05.604.21.0221; RF MEF1 60419X0221.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-12-19

УДК: 618.19-006.6-073.48

Для цитирования: Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Шишова А.С., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Черная А.В., Артемьева А.С., Криворотько П.В. Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 12–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-12-19.

For citation: Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenko A.V., Shishova A.S., Smirnova V.O., Kostromina E.V., Chernaya A.V., Artemieva A.S., Kryvorotko P.V. Diagnostic value of ultrasound color doppler mapping in early detection of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 12–19. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-12-19.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЦВЕТОВОГО ДОПЛЕРОВСКОГО КАРТИРОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Бусько^{1,2}, В.В. Семиглазов³, А.В. Мищенко^{1,2}, А.С. Шишова³,
В.О. Смирнова¹, Е.В. Костромина¹, А.В. Черная¹, А.С. Артемьева¹,
П.В. Криворотько¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, г. Санкт-Петербург, 174644, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: katrn@mail.ru¹

Научно-клинический и образовательный Центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина»
института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета,
г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, г. Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7/9. E-mail: katrn@mail.ru²

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, г. Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8³

Аннотация

Введение. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что рост опухоли напрямую зависит от ангиогенеза. После того, как опухоль достигает размера до 1 мм в диаметре, дальнейшее увеличение популяции опухолевых клеток требует роста новых кровеносных сосудов. Вследствие быстрого роста в злокачественных образованиях, в отличие от доброкачественных, определяются патологические сосуды, имеющие разный диаметр и хаотичное распределение. Следовательно, определение типа васкуляризации образования является важным критерием в диагностике рака молочной железы (РМЖ). Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) – ультразвуковая технология, позволяющая визуализировать сосуды, однако, по данным литературы, ЦДК не чувствительно к низкоскоростному кровотоку, так как позволяет визуализировать только крупные сосуды диаметром не менее 100 мкм.

Цель исследования – оценить возможности ЦДК в определении типа васкуляризации злокачественных и доброкачественных образований молочной железы, а также выявить статистически и диагностически значимые доплеровские характеристики путем сопоставления с гистологическим заключением.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2017 по 2019 г. В исследование были включены 277 женщин с жалобами на образование или болезненные ощущения в молочных железах, которым выполнялось ультразвуковое исследование с применением ЦДК. **Результаты.** К статистически и диагностически значимым ультразвуковым характеристикам доброкачественных образований можно отнести наличие аваскулярного или гиповаскулярного типов кровотока. Наиболее значимой характеристикой злокачественных образований является наличие гиперваскулярного смешанного кровотока. Диагностическая эффективность ультразвукового В-режима в сочетании с ЦДК в дифференциальной диагностике образований молочной железы: чувствительность – 77,6 %; специфичность – 51,7 %; точность – 58,8 %. **Выводы.** Выявленные статистически и диагностически значимые признаки при ЦДК позволяют использовать данную ультразвуковую технологию в ранней диагностике рака молочной железы. Однако невысокие

показатели диагностической эффективности ЦДК диктуют необходимость поиска новых ультразвуковых признаков.

Ключевые слова: рак молочной железы, ранняя диагностика, доброкачественные образования молочной железы, ультразвуковое исследование, цветное доплеровское картирование, ЦДК, система BI-RADS, гистологическое заключение, ангиогенез, васкуляризация.

DIAGNOSTIC VALUE OF ULTRASOUND COLOR DOPPLER MAPPING IN EARLY DETECTION OF BREAST CANCER

E.A. Busko^{1,2}, V.V. Semiglazov³, A.V. Mishchenko^{1,2}, A.S. Shishova³, V.O. Smirnova¹, E.V. Kostromina¹, A.V. Chernaya¹, A.S. Artemieva¹, P.V. Kryvorotko¹

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, Pesochnyi village, 174644, St. Petersburg, Russia. E-mail: katrn@mail.ru¹

Scientific-Clinical and Educational Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine» of the Institute of High Medical Technologies of St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²

7/9, Universitetskaya nab., 199034, St. Petersburg, Russia. E-mail: katrn@mail.ru²

First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia³

68, Lva Tolstogo Street, 197022, St. Petersburg, Russia³

Abstract

Background. Experimental data suggest that tumor growth depends on angiogenesis. Once the tumor reaches a size of up to a 1 mm in diameter, a further increase in the population of tumor cells requires the growth of new blood vessels. In contrast to benign lesions, a rapid growth of cancer cells results in the formation of pathological vessels of different diameter and chaotic distribution. Therefore, determination of the type of vascularization of lesions is an important criterion in the diagnosis of breast cancer (BC). Color Doppler mapping (CDM) is an ultrasound technology that evaluates blood flow through a blood vessel; however, according to data from a variety of literature sources, CDM is not sensitive to slow (week) blood flow as it allows the visualization of only large vessels with a diameter of at least 100 μm. **The purpose of the study** was to evaluate the diagnostic value of CDM in determining the type of vascularization of malignant and benign breast tumors, as well as to detect their statistically significant Doppler characteristics by comparing with histological findings. **Material and Methods.** From 2017 to 2019, a total of 277 women with complaints of breast lump or pain underwent ultrasound examination using CDM. **Results.** Statistically and diagnostically significant US characteristics of benign lesions included the presence of avascular or hypovascular types of blood flow. The most significant characteristic of malignant lesions was the presence of hypervascular mixed blood flow. The diagnostic value of ultrasound B-mode in combination with CDM in differential diagnosis of breast tumors was as follows: 77.6 % sensitivity, 51.7 % specificity and 58.8 % accuracy. **Conclusion.** Statistically and diagnostically significant signs observed by CDM allow one to use this ultrasound technology in the early diagnosis of breast cancer. However, low diagnostic efficiency of CDM dictate the need to search for new ultrasonic signs.

Keywords: breast cancer, early diagnosis, benign breast lesions, ultrasound, color Doppler mapping, CDM, BI-RADS system, histological evaluation, angiogenesis, vascularization.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущую позицию в структуре общей онкологической заболеваемости у женщин. В мире ежегодно регистрируется около 1300 тыс. случаев РМЖ, что составляет 10–18 % от всех злокачественных новообразований [1–3]. В России около 70 % случаев РМЖ выявляется на I и II стадиях [1]. Выживаемость напрямую зависит от стадии впервые выявленного РМЖ. Так, при выявлении I стадии 5-летняя выживаемость составляет 90 %, при II стадии – около 80 % [4, 5]. Следовательно, одной из основных задач противораковой борьбы яв-

ляется установление диагноза на доклинической стадии, когда есть значительные шансы на полное излечение [5].

В литературе приводятся экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что рост опухоли напрямую зависит от ангиогенеза [6]. После того как опухоль достигла размера 1 мм в диаметре, дальнейшее увеличение популяции опухолевых клеток требует роста новых кровеносных сосудов [7]. Новые сосуды при этом увеличивают возможность проникновения опухолевых клеток в кровоток. Различают две стадии в развитии опухоли – предсосудистая и сосудистая. Предсосудистая

Общая характеристика пациенток, вошедших в исследование

Параметр	Минимальные и непальпируемые образования (≤15 мм) (n=181)	Пальпируемые образования (>15 мм) (n=96)	Всего (n=277)
Средний возраст, лет	45,6 ± 11,2	42,5 ± 13,5	44,5 ± 12,1
Репродуктивный период	120 (66,3 %)	67 (69,8 %)	187 (67,5 %)
Менопауза	61 (33,7 %)	29 (30,2 %)	90 (32,5 %)

стадия может сохраняться в течение многих лет и обычно характеризуется ограниченным ростом опухоли и небольшим количеством или отсутствием метастазов. Сосудистая фаза обычно сопровождается быстрым ростом опухоли и возможностью метастазирования [6, 7]. Злокачественные образования, в отличие от доброкачественных, имеют патологические сосуды с разным диаметром и хаотичным распределением [7]. Следовательно, определение типа васкуляризации образования является важным критерием в диагностике РМЖ.

В настоящее время из всех методов визуализации, применяемых в диагностике РМЖ, для оценки васкуляризации образований используется магнитно-резонансная томография (МРТ), которая обладает хорошим пространственным и временным разрешением. Однако применение МРТ в диагностике заболеваний молочной железы ограничено высокой стоимостью, а также сложностью интерпретации изображений и трудоемкостью исследования [8]. Вторым методом, позволяющим оценить васкуляризацию образования, является цветное доплеровское картирование (ЦДК) [9, 10]. Обнаружение локусов кровотока стало первым доплеровским признаком, используемым для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований. По данным Cosgrove et al. [11], 99 % злокачественных образований имеют доплеровские сигналы, тогда как из доброкачественных – только 3 %. Дальнейшее бурное развитие ультразвуковых технологий позволило распознавать кровотоки даже при доброкачественных образованиях. Впоследствии распределение локусов кровотока в образовании также было определено как дополнительный диагностический признак. Raza et al. [12] определили, что наличие проникающих сосудов может являться диагностическим критерием злокачественности. Наличие периферических сосудов свидетельствовало о доброкачественности образования. Также было определено, что ЦДК не чувствительно к низкоскоростному кровотоку, так как позволяет визуализировать крупные сосуды диаметром не менее 100 μm , что ограничивает его применение в оценке неоваскуляризации опухоли, поскольку диаметр капилляров составляет 5–10 μm [9, 11, 13].

Согласно последним публикациям, использование доплеровского картирования в мультипараметрическом ультразвуковом исследовании не влияет на окончательную оценку патологического очага по

системе BI-RADS. Например, повышенную васкуляризацию имеют только 57–64 % злокачественных образований [14–16]. Согласно мультицентровому проспективному исследованию, чувствительность и специфичность В-режима составляют 97,6 и 38,3 % соответственно [9]. При совокупном использовании В-режима и ЦДК эти статистические показатели увеличивались незначительно: чувствительность – до 97,9 %, специфичность – до 41,5 % [9, 17].

Несмотря на низкие показатели специфичности ЦДК, эта ультразвуковая технология продолжает широко использоваться в практической деятельности в диагностике образований молочной железы. Так как не все УЗ-сканеры оснащены эластографией и эхоконтрастированием, УЗ заключение зачастую базируется на данных В-режима и ЦДК.

Целью исследования явилось определение диагностической эффективности ЦДК в определении типа васкуляризации злокачественных и доброкачественных образований молочной железы, а также выявление их статистически и диагностически значимых доплеровских характеристик путем сопоставления с гистологическим заключением.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2017 по 2019 г. В исследование были включены 277 женщин с жалобами на образование или болезненные ощущения в молочных железах (табл. 1). Всем им выполнялось ультразвуковое исследование с применением цветного доплеровского картирования на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика 5–13 МГц. Все выявленные при ультразвуковом исследовании образования оценивались согласно системе BI-RADS [18].

В режиме ЦДК васкуляризация образования оценивалась по количеству локусов кровотока, различали аваскулярный, гиповаскулярный и гипervasкулярный тип. Также оценивалось распределение локусов в структуре образования: различали интранодулярный, периферический и смешанный тип. В ходе исследования было диагностировано 76 злокачественных образований и 201 доброкачественное (табл. 2).

При гистологическом подтверждении злокачественности образования выполнялся иммуногистохимический анализ с определением экспрессии

Таблица 2
Гистологическая характеристика образований
молочной железы

Диагноз	Кол-во больных (n=277)
Злокачественные образования	
Лимфома	1 (0,4 %)
Метапластический рак	2 (0,7 %)
Метастаз меланомы	1 (0,4 %)
Муцинозный рак	2 (0,7 %)
Нейроэндокринный рак	1 (0,4 %)
Неспецифицированный рак	57 (20,6 %)
Папиллярный рак	2 (0,7 %)
Протоковая са in situ	5 (1,8 %)
Саркома	2 (0,7 %)
Тубулярный рак	1 (0,4 %)
Филлоидная опухоль злокачественный тип	2 (0,7 %)
Доброкачественные образования	
Аденоз	9 (3,2 %)
Внутрипротоковая папиллома	3 (1,1 %)
Воспалительные изменения	2 (0,7 %)
Гранулема	6 (2,2 %)
Локализованный фиброаденоматоз	28 (10,1 %)
Пролиферативные изменения протоков	7 (2,5 %)
Склерозирующий аденоз	3 (1,1 %)
Сложная киста	42 (15,2 %)
Фиброаденома	77 (27,8 %)
Фиброз	6 (2,2 %)
Фибролипома	2 (0,7 %)
Филлоидная опухоль доброкачественный тип	5 (1,8 %)
Цистаденопапиллома	11 (4,0 %)

Таблица 3
Распределение злокачественных образований
по суррогатному молекулярному подтипу

Молекулярный подтип	Количество больных (n=65)
Люминальный А	21 (32,3 %)
Люминальный В	33 (50,7 %)
Her2+	4 (6,2 %)
Трижды негативный	7 (10,8 %)

рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), человеческому эпидермальному фактору роста типа 2 (Her2/neu) и с определением маркера пролиферации (Ki67 %). На основании данных показателей определялся суррогатный молекулярный подтип опухоли (n=65): люминальный А, люминальный В, Her2 положительный, трижды негативный, которые были определены только у инвазивных карцином (табл. 3). При гистологическом заключении о наличии протоковой карциномы in situ, метастаза меланомы, лимфомы, саркомы и филлоидной злокачественной опухоли (n=11) молекулярный подтип не определялся.

Результаты и обсуждение

При исследовании доброкачественных образований с помощью ЦДК гиповаскулярный тип кровотока встречался чаще (49,8 %; ДИ 42,9–56,6), чем аваскулярный (35,3 %) и гиперваскулярный (14,9 %). Различие по данному показателю со злокачественными образованиями было статистически значимым ($\chi^2=59,48$; $p<0,021$).

При злокачественном процессе гиперваскулярный тип кровотока регистрировался в 3,9 раза чаще ($p<0,001$) (59,2 %; ДИ 48,0–69,6), чем при доброкачественном (14,9 %; ДИ 10,7–20,5). Следует отметить, что более чем в половине всех случаев гиперваскулярный тип превалировал над остальными типами при злокачественном процессе (табл. 4). Данные результаты позволяют выделить гиперваскулярный тип кровотока как диагностический маркер злокачественного процесса (рис. 1).

Кроме того, выявлено, что 38,2 % (ДИ 28,1–49,4) злокачественных новообразований имели смешанный тип васкуляризации, что в 4,4 раза чаще ($\chi^2=46,46$; $p<0,001$), чем при доброкачественных (8,5 %; ДИ 5,3–13,1) (табл. 5). Полученные данные позволяют отнести смешанный тип васкуляризации образования к статистически и диагностически значимым признакам, характеризующим злокачественный процесс. Интранодулярный и периферический типы васкуляризации одинаково часто встречались как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях. Статистически значимых различий по этим признакам не выявлено ($p=0,29$; $p=0,41$) (рис. 2).

При расчете эффективности ультразвуковых В и ЦДК режимов в дифференциальной диагностике образований молочной железы (табл. 6) установлено, что показатели диагностической эффективности ультразвукового В-режима и ЦДК в дифференциальной диагностике образований молочной железы составили: чувствительность – 77,6 %; специфичность – 51,7 %; точность – 58,8 %; прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 37,8 %; прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 86,0 %.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, к статистически и

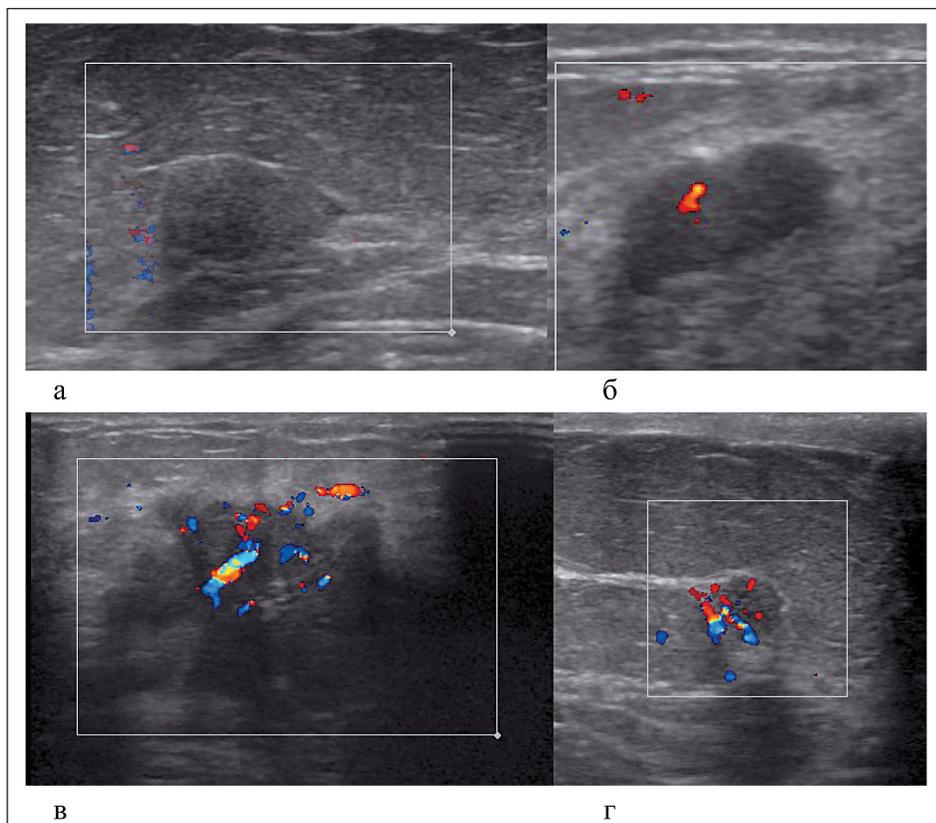


Рис. 1. Васкуляризация образований молочной железы в режиме ЦДК. Примечание: а – эхограмма образования с отсутствием локусов кровотока (гистологическое заключение (ГЗ): фиброаденома); б – эхограмма образования с гиповаскулярным кровотоком (ГЗ: фиброаденома); в – эхограмма образования с гиперваскулярным кровотоком (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В морфологический подтип); г – эхограмма образования с гиперваскулярным кровотоком (ГЗ: протоковая карцинома in situ)

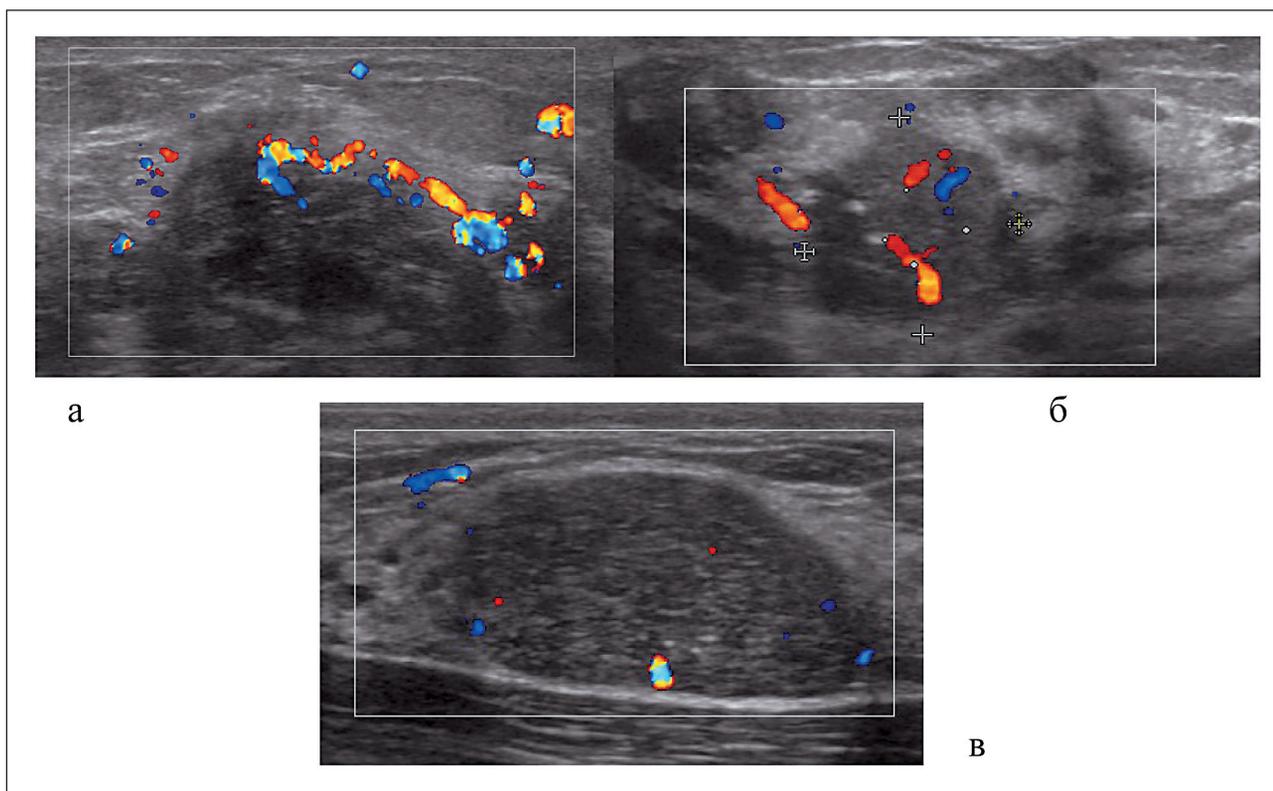


Рис. 2. Характер васкуляризации образования молочной железы в режиме ЦДК. Примечание: а – эхограмма образования с периферическим типом кровотока (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный В подтип); б – эхограмма образования со смешанным типом кровотока (ГЗ: инвазивный неспецифицированный рак, люминальный А подтип); в – эхограмма образования с интранодулярным распределением локусов кровотока (ГЗ: фиброаденома)

Таблица 4

Взаимосвязь васкуляризации образований молочной железы с гистологическим заключением

ЦДК тип васкуляризации	Злокачественные образования (n=76)	Доброкачественные образования (n=201)	p
Аваскулярный	5 (6,6 %) (2,8–14,5)	69 (35,3 %) (29,0–42,1)	<0,001
Гиперваскулярный	45 (59,2 %) (48,0–69,6)	30 (14,9 %) (10,7–20,5)	<0,001
Гиповаскулярный	26 (34,2 %) (24,5–45,4)	102 (49,8 %) (42,9–56,6)	0,021

$\chi^2=59,48$; $p<0,001$; $C=0,51$

Таблица 5

Характер васкуляризации образований молочной железы с учетом гистологического заключения

ЦДК локализация	Злокачественные образования (n = 76)	Доброкачественные образования (n = 201)	p
Интранодулярный	21 (27,6 %) (18,8–38,6)	69 (34,3 %) (28,1–41,1)	0,29
Периферический	21 (27,6 %) (18,8–38,6)	46 (22,9 %) (17,6–29,2)	0,41
Смешанный	29 (38,2 %) (28,1–49,4)	17 (8,5 %) (5,3–13,1)	<0,001
Отсутствие васкуляризации	5 (6,6 %) (2,8–14,5)	69 (34,3 %) (28,1–41,1)	<0,001

$\chi^2 = 46,46$; $p<0,001$; $C = 0,44$

Таблица 6

Эффективность ультразвуковых В и ЦДК режимов в дифференциальной диагностике образований молочной железы

УЗ заключение	Злокачественные образования (n=76)	Доброкачественные образования (n=201)	Всего
Злокачественная опухоль (положительный результат теста)	59 (истинноположительный результат)	97 (ложноположительный результат)	156
Доброкачественная опухоль (отрицательный результат теста)	17 (ложноотрицательный результат)	104 (истинноотрицательный результат)	121

диагностически значимым УЗ-характеристикам доброкачественных образований можно отнести наличие аваскулярного или гиповаскулярного типов кровотока. Наиболее значимой характеристикой злокачественных образований является наличие гиперваскулярного смешанного кровотока. Остальные признаки, несмотря на их статистическую значимость, не могут считаться диагностически достоверными. Полученные нами показатели диагностической эффективности ЦДК отличаются от результатов исследования Watanabe et al. [9], где

чувствительность составила на 20,3 % больше – 97,9 %, а специфичность на 10,2 % меньше – 41,5 %.

Следует отметить, что выявленные статистически и диагностически значимые признаки при ЦДК позволяют использовать данную ультразвуковую технологию в ранней диагностике рака молочной железы независимо от менопаузального статуса пациенток. Однако невысокие показатели диагностической эффективности ЦДК диктуют необходимость поиска новых ультразвуковых признаков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.В. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. Приложение к журналу «Медицинский совет». 2017; 14: 67. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Paltuev R.V. Guidelines for Doctors. Patient Management with breast cancer. Supplement Journal «Medical Council». 2017; 14: 67. (in Russian)].
 2. Беляев А.М., Маникхас Г.М., Мерабшвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных

территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Второй выпуск. СПб., 2016. 208 с. [Belyaev A.M., Manikhas G.M., Merabishvili V.M. Malignant tumors in St. Petersburg and other administrative territories of the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-informatio. Second Issue. Saint-Petersburg: 2016. 208 p. (in Russian)].
 3. Мерабшвили В.М. Эпидемиология и выживаемость мужчин – больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2016; 62:

245–252. [Merabishvili V.M. Epidemiology and survival of men diagnosed with breast cancer. Problems in oncology. 2016; 62: 245–252. (in Russian)].

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236 p. (in Russian)].

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250 p. (in Russian)].

6. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R., Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324(1): 1–8. doi: 10.1056/NEJM199101033240101.

7. Weidner N., Folkman J., Pozza F., Bevilacqua P., Allred E.N., Moore D.H., Meli S., Gasparini G. Tumor angiogenesis—a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84(24): 1875–1887. doi: 10.1093/jnci/84.24.1875.

8. Jia W.-R., Tang L., Wang D.-B., Chai W.-M., Fei X.-C., He J.-R., Chen M., Wang W.-P. Three-dimensional Contrast-enhanced Ultrasound in Response Assessment for Breast Cancer: A Comparison with Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Pathology. *Sci Rep.* 2016 Sep 22; 6: 33832. doi: 10.1038/srep33832.

9. Watanabe T., Kaoku S., Yamaguchi T., Izumori A., Konno S., Okuno T., Tsunoda H., Ban K., Hirokaga K., Sawada T., Ito T., Nakatani S., Yasuda H., Tsuruoka M., Ueno E., Tohno E., Umamoto T., Shirakawa T. Multicenter Prospective Study of Color Doppler Ultrasound for Breast Masses: Utility of Our Color Doppler Method. *Ultrasound Med Biol.* 2019 Jun; 45(6): 1367–1379. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.01.02.

10. Zhang W., Xiao X., Xu X., Liang M., Wu H., Ruan J., Luo B. Non-Mass Breast on Ultrasound: Feature Exploration and Multimode Ultrasonic Diagnosis. *Ultrasound Med Biol.* 2018 Aug; 44(8): 1703–1711. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.05.005.

11. Cosgrove D.O., Kedar R.P., Bamber J.C., Almurrani B., Davey J.B.N., Fisher C., McKinna J.A., Svensson W.E., Tohno E., Vagios E., Alsanjari N.A. Breast diseases: color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology.* 1993; 189(1): 99–104. doi: 10.1148/radiology.189.1.8372225.

12. Raza S., Baum J.K. Solid breast lesions: Evaluation with Power Doppler US. *Radiology.* 1997; 203(1): 164–168. doi: 10.1148/radiology.203.1.9122386.

13. Wang M., Feng H.-L., Liu Y.-Q., Liu H., Jiang Y.-X., Zhu Q.-L., Dai Q., Li J.-C. Angiogenesis Research in Mouse Mammary Cancer Based on Contrast-enhanced Ultrasonography: Exploratory Study. *Acad Radiol.* 2018 Jul; 25(7): 889–897. doi: 10.1016/j.acra.2017.12.004.

14. Faustino-Rocha A.I., Silva A., Gabriel J., da Costa R. M.G., Moutinho M., Oliveira P.A., Gama A., Ferreira R., Ginja M. Long-term exercise training as a modulator of mammary cancer vascularization. *Biomed Pharmacother.* 2016 Jul; 81: 273–280. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.030.

15. Kapetas P., Clauser P., Woitek R., Wengert G.J., Lazar M., Pinker K., Helbich T.H., Baltzer P.A.T. Quantitative Multiparametric Breast Ultrasound: Application of Contrast-Enhanced Ultrasound and Elastography Leads to an Improved Differentiation of Benign and Malignant Lesions. *Invest Radiol.* 2019 May; 54(5): 257–264. doi: 10.1097/RLI.0000000000000543.

16. Park A.Y., Seo B.K. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasonography.* 2018; 37(2): 98–106. doi: 10.14366/uscg.17043.

17. Watanabe R., Munemasa T., Matsumura M. Contrast-enhanced ultrasound with perflubutane in the assessment of anti-angiogenic effects: early prediction of the anticancer activity of bevacizumab in a mouse xenografted model. *Ultrasound Med Biol.* 2015 Sep; 41(9): 2497–505. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.018.

18. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology, 2013.

Поступила/Received 17.07.19
Принята в печать/Accepted 15.09.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бусько Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: katrn@mail.ru. SPIN-код: 7323-1083. ORCID: 0000-0002-0940-6491.

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemiglavov@mail.ru. SPIN-код: 6786-9577. ORCID: 0000-0002-8825-5221.

Мищенко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8825-4704. ORCID: 0000-0001-7921-3487.

Шишова Алёна Сергеевна, аспирант кафедры онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4821-3896. ORCID: 0000-0002-7618-979X.

Смирнова Виктория Олеговна, врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4821-3896. ORCID: 0000-0002-7618-979X.

Костромина Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4865-8479. ORCID: 0000-0002-4245-687X.

Черная Антонина Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: dr.chernaya@mail.ru. SPIN-код: 6498-1419. ORCID: 0000-0002-7975-3165.

Артемьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Криворотько Пётр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2448-7506. ORCID: 0000-0002-4898-9157.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Busko, MD, PhD, Senior Researcher of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: katrn@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0940-6491.

Vladislav V. Semiglazov, MD, PhD, DSc, Head of Oncology Department, First St-Petersburg Government Medical University named after I.P. Pavlova (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8825-5221.

Andrey V. Mishchenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7921-3487.

Alena S. Shishova, MD, Postgraduate, Oncology Department, First St-Petersburg Government medical University named after I.P. Pavlova (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7618-979X.

Viktoriya O. Smirnova, MD, Pathologist, NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7618-979X.

Ekaterina V. Kostromina, MD, PhD, Researcher of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4245-687X.

Antonina V. Chernaya, MD, PhD, Radiologist of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7975-3165.

Anna S. Artemieva, MD, PhD, Pathologist, NMRC Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: oinochoya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2948-397X.

Petr V. Kryvorotko, MD, PhD, Leading Researcher, Associate Professor, Head of Oncology Department of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4898-9157.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Рагулин Ю.А., Афонин Г.В., Бекетов Е.Е., Усачев В.С., Капинус В.Н., Смоленов Е.И., Пригородов А.А., Каплан М.А., Гулидов И.А., Гамаюнов С.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ качества жизни больных неоперабельным раком легкого, получающих лучевую и фотодинамическую терапию. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 20–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-20-30.

For citation: Ragulin Yu.A., Afonin G.V., Beketov E.E., Usachev V.S., Kapinus V.N., Smolenov E.I., Prigorodov A.A., Kaplan M.A., Gulidov I.A., Gamayunov S.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of the quality of life of patients with inoperable lung cancer during radiotherapy and photodynamic therapy. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 20–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-20-30.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВУЮ И ФОТОДИНАМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Ю.А.Рагулин¹, Г.В. Афонин¹, Е.Е. Бекетов¹, В.С. Усачев¹, В.Н. Капинус¹,
Е.И. Смоленов¹, А.А. Пригородов¹, М.А. Каплан¹, И.А. Гулидов¹,
С.В. Гамаюнов¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия¹

Россия, г. Обнинск, 249036, ул. Королёва, 4. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия²

Россия, г. Обнинск, 249036, ул. Королева, 4²

Аннотация

Цель исследования – проанализировать качество жизни больных местнораспространенным неоперабельным раком легкого в процессе проведения лучевой и фотодинамической терапии. **Материал и методы.** В исследование включены 59 больных раком легкого II–III стадии. В первую группу (ЛТ) вошли 28 больных, получивших радикальный курс лучевой терапии, заполнявших опросники до начала облучения и за 2–3 сут до его завершения. Во вторую группу (ФДТ + ЛТ) – 31 больной, которым проводилась эндоскопическая фотодинамическая терапия с последующим радикальным курсом лучевой терапии. Они проходили анкетирование трижды: 1 – до ФДТ, 2 – через 10 дней после ФДТ (до лучевой терапии), 3 – за 2–3 сут до завершения лучевой терапии. Использовали 2 вида опросников: пациентская шкала симптомов рака легкого (LCSS) и опросник EuroQol (EQ-5D-5L). **Результаты.** Прямое сравнение групп между собой (кроме симптома «кровь в мокроте») по критерию Стьюдента и U-критерию Манна–Уитни не показало наличия статистически значимых различий. При обоих методах лечения достигнуто улучшение по большинству показателей. В группе ЛТ не было обнаружено статистически достоверных улучшений по показателю «боль», а в группе ФДТ + ЛТ – по показателю «кашель». Сравнение данных промежуточного (после ФДТ) и итогового анкетирования позволило установить, что показатели «аппетит», «усталость», «боль» и «влияние болезни на жизнь» улучшились только после окончания всего курса лечения. В отличие от них показатель «кашель» улучшился уже после ФДТ, а по итогам лечения наблюдалось возвращение (ухудшение) симптома на уровень до лечения. Сравнение данных промежуточного (после ФДТ) и итогового анкетирования выявило, что показатели «подвижность», «уход за собой», «повседневная деятельность» и «тревога/депрессия» улучшились после ФДТ, а по итогам лечения наблюдалось возвращение (ухудшение) этих показателей на уровень до лечения. **Заключение.** Оба вида анкетирования предоставляют важную информацию о состоянии пациентов. Анкеты LCSS выглядят предпочтительными с точки зрения возможности применения параметрических критериев и получения количественных данных об изменении самочувствия пациентов. Проведенный анализ пока не позволяет сделать заключение о различии в итоговой эффективности ЛТ и ФДТ + ЛТ с точки зрения субъективной оценки состояния здоровья самими пациентами. В то же время применение анкетирования на разных этапах лечения в случае группы ФДТ + ЛТ показывает, что уже после окончания ФДТ (до начала ЛТ) наблюдаются положительные изменения самочувствия пациентов, характерные для группы ЛТ после окончания всего курса терапии.

Ключевые слова: рак легкого, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, качество жизни.

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH INOPERABLE LUNG CANCER DURING RADIOTHERAPY AND PHOTODYNAMIC THERAPY

Yu.A. Ragulin¹, G.V. Afonin¹, E.E. Beketov¹, V.S. Usachev¹, V.N. Kapinus¹, E.I. Smolenov¹, A.A. Prigorodov¹, M.A. Kaplan¹, I.A. Gulidov¹, S.V. Gamayunov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

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

4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Russia. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru¹

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia²

4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Russia²

Abstract

Aim: to analyze the quality of life of patients with locally advanced inoperable lung cancer during radiation and photodynamic therapy. **Material and Methods.** The study included 59 patients with stage II–III lung cancer. The first group (RT) included 28 patients, who received radical radiation therapy. They completed questionnaires before starting radiotherapy and 2–3 days before the completion of radiotherapy. The second group (PDT + RT) included 31 patients, who underwent endoscopic photodynamic therapy followed by radical radiation therapy. They were interviewed three times: before PDT, 10 days after PDT (before radiation therapy), and 2–3 days before the completion of radiation therapy. Two types of questionnaires were used: patient lung cancer symptom scale (LCSS) and EuroQoL questionnaire (EQ-5D-5L). **Results.** The Student's t test and Mann-Whitney U test showed no statistically significant differences in symptoms (except for the symptom «blood in the sputum») between two groups. Both treatment options demonstrated improvement in most items assessing symptoms. In the RT group, no statistically significant improvements in the item assessing pain were found. In the PDT + RT group, no significant improvements in the item assessing cough were observed. A comparison of the data of the intermediate (after PDT) and the final questionnaire allowed us to establish that the items «appetite», «fatigue», «pain» and «the impact of the disease on life» improved only after the completion of full-course therapy. The improvement in the item assessing cough was observed after PDT; however, the treatment outcomes showed a return (worsening) of the symptom to the level, which was before treatment. The comparison of the data of the intermediate (after PDT) and the final questionnaire showed the improvement of the items, such as «mobility», «self-care», «daily activities» and «anxiety/depression» after PDT; however, the treatment outcomes indicated a return (worsening) of the symptom to the level, which was observed before treatment. **Conclusion.** Both types of questionnaires provided important information about the patient's condition. LCSS questionnaires seem to be preferable in terms of the possibility of using parametric criteria and, as a consequence, obtaining quantitative data on changes in the health of patients. The analysis did not allow us to make a conclusion about the difference in the final efficacy RT and PDT + RT in terms of subjective assessment of the health status by the patients themselves. The use of questionnaires in the PDT + RT group showed that after PDT (before starting RT) patients had positive changes in their health, which were observed in the RT group after the completion of full-course therapy.

Key words: lung cancer, radiation therapy, photodynamic therapy, quality of life.

Актуальность

Рак легкого является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей и ведущей причиной онкологической смертности у мужчин [1]. Подавляющее большинство заболевших являются неоперабельными к моменту установления диагноза вследствие значительной распространенности процесса, его осложненного течения или тяжелых сопутствующих заболеваний. Традиционные консервативные методы лечения рака легкого не позволяют добиться удовлетворительных результатов. Кроме того, у значительной части больных они невозможны по причине существующих или потенциальных осложнений и

неудовлетворительного соматического статуса. У этих пациентов возникает необходимость более широкого применения альтернативных методов лечения. Использование фотодинамической терапии (ФДТ) в ряде случаев способствует улучшению состояния пациентов с местнораспространенным раком легкого и повышению непосредственных результатов лечения, позволяя провести дистанционную лучевую терапию [2, 3]. Вместе с тем для объективизации эффективности ФДТ необходимо изучение качества жизни больных, получающих различные виды противоракового лечения.

Достижения современной медицины позволили значительно улучшить непосредственные и

отдаленные результаты лечения онкологических пациентов, вместе с тем поставив перед врачами задачу сохранения высокого уровня качества жизни (КЖ) больного. Понятие качества жизни может быть по-разному применено в различных группах больных, в зависимости от стадии заболевания, характера лечения и прогноза. При распространенных и неоперабельных опухолях проведение специального лечения носит условно радикальный характер, повышение КЖ является главной и зачастую единственно выполнимой задачей. В первую очередь, это может быть связано с переносимостью и токсичностью лечения.

Оценка КЖ стала неотъемлемым компонентом эпидемиологических и клинических исследований как один из критериев определения эффективности лечения. Начиная с 90-х гг. XX в. КЖ считается вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ. В многоцентровых рандомизированных исследованиях качество жизни оказывается основным критерием в том случае, если не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами больных. Поэтому на основании данных качества жизни может быть сделан выбор наилучшей программы лечения заболевания [4]. Оценка КЖ во многом способствует персонализации лечебной тактики при различных злокачественных опухолях, в частности при раке легкого [5].

Изучение КЖ до лечения и в его процессе дает возможность получить ценную информацию об индивидуальной реакции пациента на заболевание и проводимую терапию, позволяет сократить ятрогенные дефекты. Анализ качества жизни при планировании лечения онкологических больных представляется важным не только с позиций учета индивидуальных черт больного, но и в связи с данными о высокой корреляции уровня качества жизни с показателями выживаемости [4]. Среди способов оценки качества наиболее распространены опросники, заполняемые больными. Они могут быть как специфичными для конкретных заболеваний, в частности онкологических, так и обобщающими для различных патологических состояний без привязки к этиологии и органной принадлежности. К сожалению, формальное отношение к оценке КЖ в некоторых исследованиях формирует скептицизм в отношении достоверности получаемых результатов.

Наиболее полноценно изменения качества жизни больных раком легкого в процессе лучевой терапии изучены J.A. Langendijk et al. [6]. Авторы использовали опросники (QLQ) C30 и EORTC QLQ-LC13, которые заполнялись до лучевой терапии и через 2 и 6 нед, 3, 6 и 12 мес после ее завершения. В исследовании показано, что анкетирование обладает высокой информативностью в отношении кровохарканья, боли, снижения

аппетита и низкой информативностью по поводу одышки, кашля, слабости. Частота ответов для оценки общего качества жизни составляла 36 %. Было показано, что во время лучевой терапии отмечалось значительное усиление большинства симптомов, ухудшение функционального статуса и качества жизни. Улучшение симптоматики и повышение КЖ отмечено после завершения лучевой терапии у больных с хорошим прогнозом.

Боснийские авторы изучали КЖ у 120 больных раком лёгкого, которые были разделены на 4 группы в зависимости от проводимого лечения (химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, симптоматическая терапия) [7]. Исследователи КЖ использовали опросники EORTC QLQ C30 + LC13. Было показано, что ЛТ оказывает различное влияние на определенные показатели качества жизни, а также на отдельные симптомы. При этом ЛТ позволяла уменьшить боль и кашель; отмечено, что выпадение волос менее выражено у этой группы пациентов. Лучевая терапия оказала положительное влияние на одышку, но влияние химиотерапии на этот симптом было выше. Радиотерапия ухудшала симптоматику по показателям «тошнота» и «рвота», она уменьшала аппетит у этой группы пациентов, но менее выражено, чем у пациентов, получавших химиотерапию. Во время применения лучевой терапии отмечено, что физическое, экономическое и социальное функционирование было наиболее подвержено риску. Авторы исследования соглашаются с J.A. Langendijk et al., что эффект от лучевой терапии можно увидеть через недели и месяцы после ее окончания, в основном из-за смягчения симптомов и улучшения качества жизни [6]. Комбинированная химиолучевая терапия имела преимущества в контроле таких симптомов, как боль в груди и парестезия, по сравнению с другими лечебными подходами.

Канадские ученые утверждают, что небольшое количество исследований, оценивающих КЖ у больных с распространенным раком легкого, свидетельствует о том, что эти показатели по-прежнему являются необязательной конечной точкой для этой популяции пациентов. Следует поддерживать совместное использование опросников общего характера, таких как FACT-G и EORTC QLQ C-30 с болезнью-специфичными опросниками (FACT-L и EORTC QLQ LC-13) у пациентов, получающих ЛТ. Клиницистам также следует рекомендовать больше сосредоточиться на оценке КЖ, указывая на актуальность симптоматических эффектов лечения как конечной точки у больных с распространенным раком легкого. Авторы выявили частый диссонанс в описании врачом клинической картины заболевания и данных опросников КЖ, что лишний раз указывает на необходимость всестороннего изучения данной проблемы [8].

Еще одним специфическим опросником является пациентская шкала симптомов рака легкого

(LCSS). Данная шкала специфична для больных раком легкого, достаточно проста и информативна. Свое применение данная шкала нашла во многих крупных исследованиях, в том числе и по изучению лучевой терапии рака легкого [9].

Большая часть исследовательских групп, занимающихся фотодинамической терапией рака легкого, указывают на возможность повышения КЖ при использовании данного метода у больных со стенозирующими опухолями. К сожалению, в публикациях лишь констатируются факты улучшения состояния больных, при этом нет указаний на использование каких-либо опросников, а единственным объективизирующим параметром является оценка общего состояния по шкале Карновского до и после лечения [10–12]. В условиях необходимости подтверждать эффективность ФДТ у больных местнораспространенным и метастатическим раком легкого оценка КЖ с применением современных опросников должна стать неотъемлемым компонентом исследования.

Цель исследования – провести сравнительную оценку качества жизни больных неоперабельным местнораспространенным раком легкого, получавших радикальный курс лучевой терапии, а также сочетанную фотодинамическую и лучевую терапию при использовании пациентской шкалы симптомов рака легкого (LCSS) и пятикомпонентного пятиуровневого опросника EuroQoL (EQ-5D-5L).

Материал и методы

В исследование включены 59 больных раком легкого II–III стадии, которым проводилось консервативное лечение в МРНЦ. Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие, морфологическая верификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), центральная локализация опухоли с обтурацией долевого или главного бронха (не менее 50 % по данным ФБС) II–III стадии, отсутствие противопоказаний к проведению лучевой терапии и ФДТ. Критериями исключения исследования являлись: отсутствие информированного согласия, отсутствие морфологической верификации опухолевого процесса, пациенты с первично операбельными или диссеминированными стадиями НМРЛ, наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

В первую группу (ЛТ) были включены 28 больных (средний возраст – 59,6 года), получившие радикальный курс лучевой терапии СОД 60–70 Гр, пациенты заполняли опросники до начала лучевой терапии и за 2–3 сут до ее завершения.

Во вторую группу (ФДТ + ЛТ) включен 31 больной (средний возраст – 60,7 года), которым проводилась эндоскопическая фотодинамическая терапия с последующим радикальным курсом лучевой терапии СОД 60–70 Гр. Пациенты заполняли опросники трижды: 1 – до ФДТ, 2 – через 10 дней

после ФДТ (до лучевой терапии), 3 – за 2–3 сут до завершения лучевой терапии.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, распространенности заболевания, показателям ФВД.

Применяемый нами опросник LCSS разработан как показатель качества жизни, специфичный для рака легкого и использующийся преимущественно в клинических исследованиях. Пациентская часть LCSS состоит из девяти шкал, оценивающих шесть специфических симптомов (аппетит, усталость, кашель, одышка, кровь в мокроте, боль), общую симптоматику, статус активности и самостоятельную оценку больным качества жизни за текущий день. Каждая характеристика представляет собой 100-миллиметровую визуальную аналоговую горизонтальную шкалу, расположенную между наилучшим состоянием (или отсутствием симптома) и крайне тяжелым выражением болезни. Пациента просят поставить отметку в том месте линии, где она точнее всего соответствует проявлению того или иного симптома, результат произведенного измерения используется для последующего анализа. При этом наименьшее значение соответствует минимальным проявлениям болезни, а большие значения характеризуют выраженную симптоматику [13].

Опросник EQ-5D-5L состоит из 2 страниц: описательная часть и визуальное аналоговое шкала (EQ VAS). Описательная часть включает в себя оценку пяти характеристик (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия). Каждая категория имеет 5 уровней: нет проблем, незначительные проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы, крайне выраженные проблемы. Пациента просят указать состояние его здоровья, поставив отметку в ячейке с наиболее соответствующим описанием в каждой из 5 категорий. При последующей оценке каждая отметка переводится в цифровое выражение, где 1 – отсутствие проявления болезни, 5 – крайне тяжелая симптоматика. EQ VAS отражает самооценку здоровья респондента на 20-сантиметровой вертикальной визуальной аналоговой шкале с отметками от 0 до 100 и надписями сверху «лучшее состояние здоровья, которое можно себе представить» и снизу «худшее состояние здоровья, которое можно себе представить». Пациенты отмечают крестик на шкале, указывая оцениваемое ими состояние здоровья, а затем переносят полученное по шкале значение в квадрат. Эта информация используется в качестве количественной меры оценки состояния здоровья пациентов [14–16].

Данные анкет LCSS и EQ-5D описывались средним значением с 95 % доверительным интервалом. В случае 5-балльных критериев анкет EQ-5D рассчитывалось процентное распределение пациентов по этим баллам. Возможность применения параметрических

Совокупные данные анкет LCSS в группах

Симптом	Время анкетирования	Среднее значение в группах (95 % доверительный интервал)	
		ЛТ	ФДТ + ЛТ
Аппетит	До лечения	43,5 (35,6÷51,4)	45,2 (37,1÷53,2)
	После ФДТ	–	53,7 (35,5÷51,7)
	После ЛТ	32,1 (25,6÷39,6)	32,7 (25,8÷39,5)
Усталость	До лечения	51,4 (42,6÷60,2)	52,6 (44,9÷60,2)
	После ФДТ	–	46,8 (39,9÷53,7)
	После ЛТ	46,2 (37,7 ÷ 54,7)	47,9 (40,0÷55,8)
Кашель	До лечения	35,1 (25,4÷44,9)	35,6 (32,7÷44,4)
	После ФДТ	–	31,7 (25,8÷37,5)
	После ЛТ	30,1 (22,1÷38,1)	32,6 (24,7÷40,6)
Одышка	До лечения	52,9 (44,1÷61,8)	60,1 (54,8÷65,3)
	После ФДТ	–	43,5 (36,2÷50,9)
	После ЛТ	47,7 (38,1÷57,3)	49,8 (41,8÷57,8)
Кровь в мокроте	До лечения	4,1 (0,5÷7,6)*	8,9 (5,9÷11,9)*
	После ФДТ	–	3,9 (2,0÷5,9)
	После ЛТ	2,5 (0,4÷4,8)	4,4 (2,0÷6,9)
Боль	До лечения	17,6 (8,5÷26,8)*	20,4 (11,5÷29,4)*
	После ФДТ	–	16,8 (8,9÷24,7)
	После ЛТ	18,4 (8,2÷28,6)	17,4 (8,1÷26,7)
Тяжесть симптомов	До лечения	31,8 (21,1÷42,4)*	37,8 (29,8÷46,0)
	После ФДТ	–	28,2 (20,8÷35,5)
	После ЛТ	24,3 (14,6÷33,9)	27,8 (18,8÷36,9)
Влияние болезни на жизнь	До лечения	45,1 (33,8÷56,5)	49,7 (40,6÷58,8)*
	После ФДТ	–	39,7 (31,9÷47,6)
	После ЛТ	41,1 (28,6÷53,5)	39,9 (28,6÷51,2)
Качество жизни	До лечения	51,7 (42,4÷61,0)*	55,9 (48,0÷63,9)
	После ФДТ	–	46,5 (38,6÷54,3)
	После ЛТ	44,2 (33,4÷55,0)	45,6 (35,7÷55,4)

Примечание: * – отсутствие нормальности распределения.

критериев сопровождалась предварительной проверкой распределения на нормальность в подгруппах до лечения. В качестве теста на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения изменения симптомов до и после проводимого лечения в рамках одной группы лечения использованы парный критерий Стьюдента и парный критерий знаковых рангов Вилкоксона. Сравнение групп ФДТ + ЛТ и ЛТ проводили по критериям Стьюдента и U Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае критерия Стьюдента указывали нижнюю границу различия между группами. Статистическую обработку проводили в программе SPSS версии 22.

Результаты и обсуждение

1. Анкетирование по LCSS

1.1. Совокупные данные состояния пациентов до и после лечения

Результаты оценки распределений по симптомам на нормальность указали на необходимость применения в дальнейшем анализе непараметриче-

ского критерия для симптомов «кровь в мокроте», «боль», «тяжесть симптомов» и «качество жизни» в группе ЛТ и «кровь в мокроте», «боль» и «влияние болезни на жизнь» в группе ФДТ + ЛТ (табл. 1).

Применение статистических критериев для сравнения двух групп осуществлено только при отсутствии различий между ними до лечения. Для этих целей использовали критерии Стьюдента и U Манна – Уитни. Критерий Стьюдента не применялся для показателей «кровь в мокроте», «боль», «тяжесть симптомов», «влияние болезни на жизнь» и «качество жизни» ввиду отсутствия нормального распределения хотя бы у одной из групп. В этом случае использовали непараметрический критерий U Манна – Уитни. Результаты применения критериев указали на достоверное различие в исходном состоянии пациентов по симптому «кровь в мокроте» ($p < 0,01$).

1.2. Изменение состояния пациентов до и после лечения

Изменение состояния было проанализировано для каждой группы лечения в отдельности по

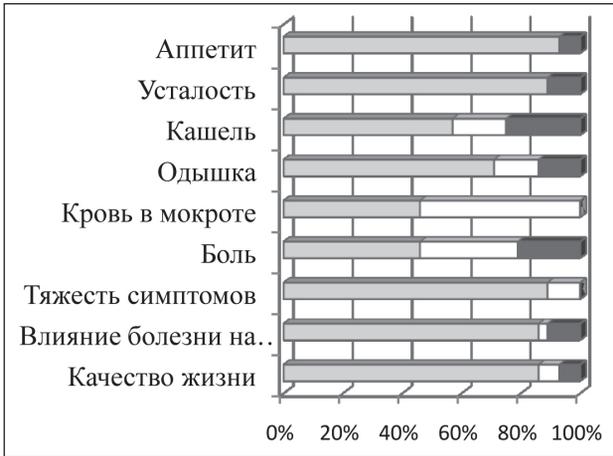


Рис. 1. Распределение пациентов в группе ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей

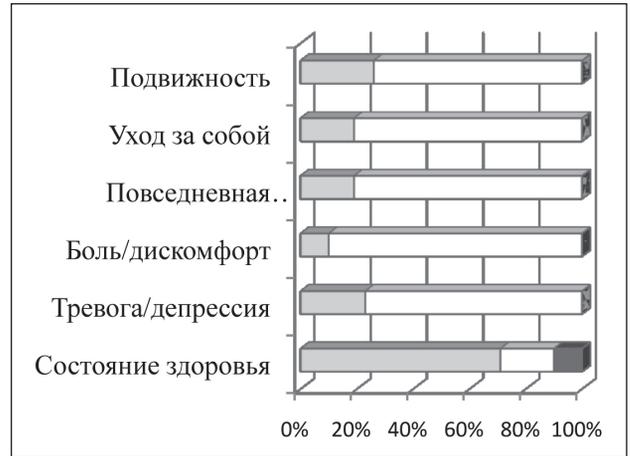


Рис. 4. Распределение пациентов в группе ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей

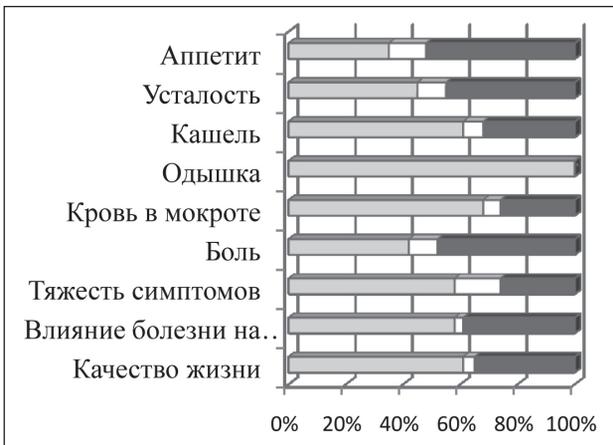


Рис. 2. Распределение пациентов в группе ФДТ + ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей на момент окончания ЛТ

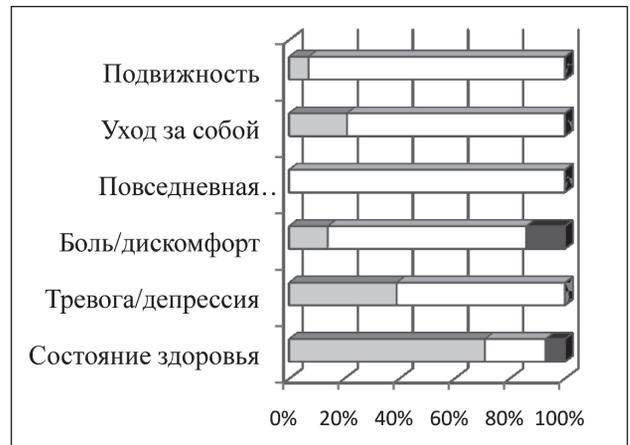


Рис. 5. Распределение пациентов в группе ФДТ + ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей на момент окончания ЛТ



Рис. 3. Распределение пациентов в группе ФДТ + ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей на момент окончания ФДТ

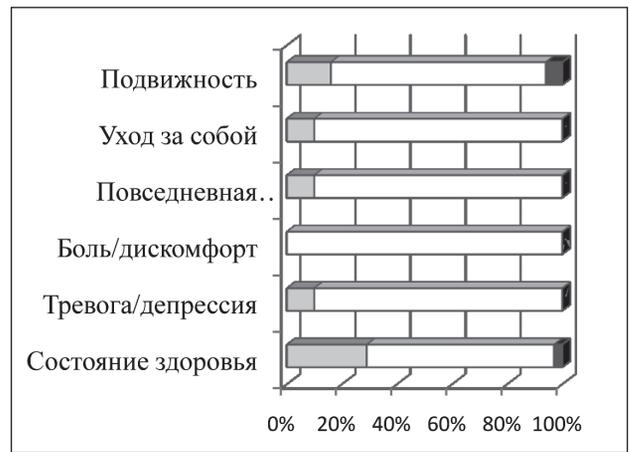


Рис. 6. Распределение пациентов в группе ФДТ + ЛТ в зависимости от направленности изменения показателей на момент окончания ФДТ

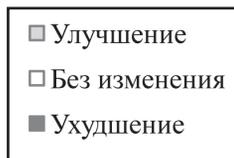


Таблица 2

Совокупные данные анкет EQ-5 D по 5 балльным симптомам

Симптом	Время анкетирования	Группа ЛТ Баллы				Группа ФДТ + ЛТ Баллы			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Подвижность	До лечения	4 %	54 %	21 %	21 %	3 %	42 %	42 %	13 %
	После ФДТ	–	–	–	–	29 %	32 %	32 %	6 %
	После ЛТ	4 %	54 %	29 %	14 %	3 %	55 %	29 %	13 %
Уход за собой	До лечения	57 %	29 %	14 %	–	39 %	42 %	19 %	–
	После ФДТ	–	–	–	–	58 %	32 %	10 %	–
	После ЛТ	71 %	21 %	7 %	–	48 %	42 %	10 %	–
Повседневная деятельность	До лечения	7 %	81 %	11 %	–	7 %	60 %	33 %	–
	После ФДТ	–	–	–	–	23 %	45 %	32 %	–
	После ЛТ	7 %	81 %	11 %	–	10 %	67 %	23 %	–
Боль/дискомфорт	До лечения	29 %	57 %	11 %	4 %	16 %	68 %	16 %	–
	После ФДТ	–	–	–	–	26 %	65 %	10 %	–
	После ЛТ	14 %	82 %	4 %	–	16 %	68 %	16 %	–
Тревога/депрессия	До лечения	7 %	64 %	21 %	7 %	10 %	48 %	35 %	6 %
	После ФДТ	–	–	–	–	32 %	39 %	29 %	–
	После ЛТ	29 %	57 %	11 %	4 %	19 %	48 %	29 %	3 %

Таблица 3

Совокупные данные анкет EQ-5D по показателю «состояние здоровья»

Симптом	Время анкетирования	Среднее значение (95 % доверительный интервал)	
		ЛТ	ФДТ + ЛТ
Состояние здоровья	До лечения	52,9 (44,7÷61,1)	48,8 (41,4÷56,2)*
	После ФДТ	–	60,2 (53,4÷66,9)
	После ЛТ	58,8 (50,5÷67,1)	58,1 (50,7÷65,5)

Примечание: * – отсутствие нормальности распределения.

каждому симптому (рис. 1, 2). В группе ФДТ + ЛТ представлены также данные состояния пациентов непосредственно после ФДТ (рис. 3). Проведенный анализ показал, что, согласно анкетам LCSS, в группе ЛТ наблюдается статистически значимое улучшение состояния пациентов по всем симптомам, кроме «боли». Наибольший эффект достигался по показателю «аппетит» – он снизился не менее чем на 7,8 ед. (здесь и далее – нижняя граница различия по критерию Стьюдента). Можно отметить, что более 80 % пациентов указали на снижение проявления следующих симптомов: «аппетит», «усталость», «тяжесть симптомов», «влияние болезни на жизнь» и «качество жизни». Наименьший эффект был в случае «кашля», «крови в мокроте» и «боли». Низкий процент в случае «крови в мокроте» может объясняться тем, что 8 из 28 пациентов изначально указали на отсутствие у них такого симптома.

В группе ФДТ + ЛТ при сравнении состояний до ФДТ и после ЛТ отмечается статистически значимое улучшение по всем симптомам, кроме «кашля». Наибольшее улучшение было в случае «аппетита» – не менее 7,0 ед. По критерию большинства симптомов частота снижения их проявления была невысокой: «усталость» (улучшение (снижение) по-

казателя обнаружено у 29 % пациентов), «кашель» (35 %), «кровь в мокроте» (32 %), «боль» (29 %). Аналогичная ситуация имела место для «тяжести симптомов», «влияния болезни на жизнь» и «качества жизни» (42–45 %). Можно также отметить, что предварительно проведенный курс ФДТ оказал благоприятное влияние в отношении «кашля», «одышки», «крови в мокроте», «тяжести симптомов» и «качества жизни». Наибольший эффект был отмечен для «одышки» – 10,8 ед.

1.3. Сравнение групп ЛТ и ФДТ + ЛТ

Прямое сравнение групп между собой (кроме симптома «кровь в мокроте») по критериям Стьюдента и U Манна – Уитни не показало значимых различий между группами. При обоих методах лечения достигнуто улучшение по большинству показателей. Однако в группе ЛТ не обнаружено значимых улучшений по показателю «боль», а в группе ФДТ + ЛТ – по показателю «кашель».

Сравнение данных промежуточного (после ФДТ) и итогового анкетирования выявило следующие тенденции. Показатели «аппетит», «усталость», «боль» и «влияние болезни на жизнь» улучшились только после окончания всего курса лечения. Противоположно этому показатель «ка-

шель» улучшился уже после ФДТ, а по итогам лечения наблюдалось возвращение (ухудшение) этого показателя на уровень до лечения.

2. Анкетирование по EQ-5D

2.1. Совокупные данные состояния пациентов

При анализе совокупных данных анкет EQ-5D (табл. 2, 3) отмечено снижение после окончания лечения 4 из 5 показателей (кроме «повседневной деятельности») в группе ЛТ. Заметное снижение пациентов с баллом «4» наблюдается по критериям «подвижности», «боли/дискомфорта» и «тревоги/депрессии». Аналогичный эффект в отношении балла «3» имеет место для «ухода за собой», «боли/дискомфорта» и «тревоги/депрессии».

В группе ФДТ + ЛТ также имеет место снижение после окончания лечения 4 из 5 показателей (кроме симптома «боль/дискомфорт»). Наибольшее беспокойство у пациентов вызвал симптом «подвижность». Даже после окончания лечения число пациентов, поставивших балл «4», не изменилось. Снижение количества оценок «3» наблюдалось по всем группам. Как и в случае анкет LCSS, можно отметить позитивную роль ФДТ. Еще до начала ЛТ наблюдалось улучшение состояния пациентов по всем симптомам, в том числе в отношении «подвижности».

Наблюдается положительная динамика у пациентов как после ЛТ (в обеих группах лечения), так и после ФДТ (в группе ФДТ + ЛТ) (табл. 3). Ввиду того, что в группе ФДТ + ЛТ распределение не является нормальным, критерий Стьюдента в дальнейшем анализе не использовался.

Перед началом последующего анализа было проведено сравнение исходных состояний в двух исследуемых группах по 5 балльным и одному количественному показателям. Применение критерия U Манна – Уитни позволило сделать вывод об отсутствии различия между группами.

2.2. Изменение состояния пациентов до и после лечения

Изменение состояния было проанализировано для каждой группы лечения в отдельности по каждому симптому (рис. 4, 5). В группе ФДТ + ЛТ представлены также данные о состоянии пациентов непосредственно после ФДТ (рис. 6). Проведенный анализ для группы ЛТ указывает на наличие статистически значимого снижения проявления симптомов «уход за собой» и «тревога/депрессия». Наблюдается значимое улучшение показателей «состояние здоровья» – не менее чем на 3,4 ед. Симптомы «повседневная деятельность» и «боль/дискомфорт» показали разнонаправленную динамику у пациентов (равное количество улучшений и ухудшений по данному показателю).

В случае группы ФДТ + ЛТ обнаружено статистически значимое улучшение «состояния

здоровья» по итогам лечения не менее чем на 3,1 ед. При этом после ФДТ данный эффект был даже выше – 3,9 ед. По всем остальным показателям состояние здоровья пациентов после ЛТ достоверно не улучшилось. Сразу после проведения ФДТ были отмечены статистически значимые улучшения по критериям «подвижность», «уход за собой», «повседневная деятельность», «тревога/депрессия».

2.3. Сравнение групп ЛТ и ФДТ + ЛТ

При сравнении групп ЛТ и ФДТ + ЛТ по каждому показателю критерий Стьюдента был не применим ни к одному из критериев по причине балльного характера 5 показателей и отсутствия нормального распределения в показателе «состояние здоровья» в одной из групп лечения. Сравнение групп лечения по критерию U Манна – Уитни не выявило значимых различий.

Ранее было показано, что в группе ФДТ + ЛТ не обнаружено значимых улучшений среди 5 первых показателей, в то время как в группе ЛТ показано достоверное улучшение показателей «уход за собой» и «тревога/депрессия».

Сравнение данных промежуточного (после ФДТ) и итогового анкетирования показало следующие тенденции. Показатели «подвижность», «уход за собой», «повседневная деятельность» и «тревога/депрессия» улучшились после ФДТ, а по итогам лечения наблюдалось возвращение (ухудшение) этих показателя на уровень до лечения.

Заключение

По итогам проведенного анализа можно отметить, что оба вида анкетирования предоставляют ценные данные о состоянии пациентов. Анкеты LCSS выглядят более предпочтительными с точки зрения возможности применения параметрических критериев и, как следствие, получения количественных данных об изменении самочувствия пациентов (нижняя граница доверительного интервала различия при применении критерия Стьюдента). Кроме того, пятиранговое деление критериев анкеты EQ-5D показало достаточно слабую чувствительность – большая часть пациентов указывала на отсутствие положительной или отрицательной динамики, что расходится с данными анкет LCSS. Возможной причиной этого является малый диапазон состояний, которые может указывать пациент. Другой стороной этого недостатка является распространенная среди пациентов тенденция ставить предположительно заниженные оценки состояния как до, так и после лечения, что неминуемо вело к увеличению разброса данных относительно среднего значения и, как следствие, к снижению чувствительности применяемых критериев. Проведенный анализ не позволяет сделать заключение о различии в эффективности ЛТ и ФДТ + ЛТ с точки зрения субъективной оценки состояния здоровья самими пациентами. В то же время

применение многократного анкетирования на разных этапах лечения в случае группы ФДТ + ЛТ позволяет сделать вывод, что уже после окончания ФДТ (до начала ЛТ) наблюдаются положительные изменения самочувствия пациентов, характерные для группы ЛТ уже после окончания всего курса терапии. Причиной этого могут быть не только действительно ощущаемое пациентами улучшение их состояния, но и некоторое занижение результатов по итогам лечения, вызванное завышенными ожиданиями, осложнениями проводимой тера-

пии, как местными (пневмонит, эзофагит), так и общими (астения). Последнее может объясняться достаточно рано (еще до начала ЛТ) проявляемым улучшением самочувствия, вызванным ФДТ.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [17, 18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России 2016 в году. М., 2017. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care in Russia in 2016. Moscow, 2017. 236 p. (in Russian).]
2. Ragulin Yu.A., Kaplan M.A., Medvedev V.N. Photodynamic therapy with chlorine photosensitizers on the central lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8) Suppl.4: S622–3. doi: 10.1097/01.JTO.0000283795.73479.af.
3. Измайлов Т.Р. Методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака лёгкого и прогнозирования её осложнений. Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2008; 8. [Izmailov T.R. Methods of assessing the effectiveness of radiation therapy for peripheral non-small-cell lung carcinoma and prognosis of radiation therapy complications. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2008; 8. (in Russian).]
4. Завьялов А.А., Добродеев А.Ю., Тузилов С.А. Динамика показателей качества жизни у больных раком легкого на этапах комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией. Сибирский научный медицинский журнал. 2015; 35(3): 59–64. [Zavyalov A.A., Dobrodeev A.Yu., Tuzikov S.A. Life quality in lung cancer patients undergoing combined modality treatment including intraoperative radiation therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 35(3): 59–64. (in Russian)].
5. Langendijk J.A., Aaronson N.K., de Jong J.M.A., ten Velde G.P.M., Muller M.J., Lamers R.J., Slotman B.J., Wouters E.F.M. Prospective Study on Quality of Life Before and After Radical Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19(8): 2123–33. doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2123.
6. Milošević B., Pejić D., Momčićević D., Kovačević P., Stanetić M., Dragić T. Quality of life in lung cancer patients due to treatment. *Signa Vitae.* 2016; 11(2): 47–50. doi: 10.22514/SV112.062016.10.
7. Burmeister V.H., Michael M., Burmeister E., Cox S., Lehman M., Wirth A., Horwood K., Sasso G., Forouzes B., Ball D. A randomized phase II trial of two regimens of moderate dose chemoradiation therapy for patients with non-small cell lung cancer not suitable for curative therapy: Trans Tasman radiation oncology study TROG 03.07. *J Thorac Oncol.* 2011 Dec; 6(12): 2076–82. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822d53a9.
8. Chu D., Nguyen J., Koo K., Zeng L., Bedard G., Lam H., Wong E., Popovic M., Chow E. An update on the quality of life measurements in lung cancer patients receiving palliative radiotherapy: a literature review. *World J Oncol.* 2013 Apr; 4(2): 67–73. doi: 10.4021/wjon591w.
9. Pèrol M., Ciuleanu T.E., Arrieta O., Prabhaskar K., Syrigos K.N., Goksel T., Park K., Kowalyszyn R.D., Pikiel J., Lewanski C.R., Thomas M., Dakhil S., Kim J.H., Karaseva N., Yurasov S., Zimmermann A., Lee P., Carter G.C., Reck M., Cappuzzo F., Garon E.B. Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucicromab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung

cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2016 Mar; 93: 95–103. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.01.007.

10. Kimura M., Miyajima K., Kojika M., Kono T., Kato H. Photodynamic therapy (PDT) with chemotherapy for advanced lung cancer with airway stenosis. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 23; 16(10): 25466–75. doi: 10.3390/ijms161025466.

11. Moghissi K. Role of bronchoscopic photodynamic therapy in lung cancer management. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jul; 10(4): 256–60. doi: 10.1097/01.mcp.0000128434.57020.6a.

12. Simone C.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2012 Feb; 4(1): 63–75. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.05.

13. Hollen P.J., Gralla R.J., Kris M.G., Eberly S.W., Cox C. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care in Cancer.* 1999; 7: 140–8. doi: 10.1016/S0959-8049(05)80262-X.

14. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16(3): 199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.

15. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., Janssen M.F., Kind P., Parkin D., Bonsel G., Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec; 20(10): 1727–36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.

16. Van Hout B., Janssen M.F., Feng Y.S., Kohlmann T., Busschbach J., Glick D., Lloyd A., Scalone L., Kind P., Pickard A.S. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012 Jul-Aug; 15(5): 708–15. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.

17. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk.* 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)].

18. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Корнев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8(1): 52–62. [Kaprin A.D., Mardynskiy Y.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyanova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Y.S. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics.* 2019; 8(1): 52–62. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62.

Поступила/Received 13.07.19

Принята в печать/Accepted 21.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9039-6110. AuthorID (РИНЦ): 896307. ORCID: 0000-0002-7128-2397. ResearcherID (WOS): O-3150-2017.

Бекетов Евгений Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического развития радиологических технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9255-1920. ORCID: 0000-0002-2485-6482.

Усачев Владимир Сергеевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1329-7915. AuthorID (РИНЦ): 901529. Author ID (Scopus): 57200716739. ORCID: 0000-0002-4304-0139.

Капинус Виктория Николаевна, кандидат медицинских наук, врач отдела фотодинамической диагностики и терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2551-0594. ORCID: 0000-0002-8673-494X.

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

Пригородов Алексей Анатольевич, врач отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). ResearcherID (WOS): F-6211-2019. ORCID: 0000-0001-5402-5527. SPIN-код: 8900-8880.

Каплан Михаил Александрович, заведующий отделом фотодинамической диагностики и терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9909-9583.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. AuthorID (РИНЦ): 597359. ORCID: 0000-0002-2759-297X. ResearcherID (WOS): P-6870-2018.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9828-9522. ORCID: 0000-0002-0223-0753. ResearcherID (WOS): E-4857-2014.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yury A. Ragulin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5352-9248.

Grigory V. Afonin, MD, Post-graduate, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

Evgeny E. Beketov, PhD, Head of the Laboratory of Scientific and Methodological Development of Radiological Technology, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2485-6482.

Vladimir S. Usachev, MD, Researcher, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 57200716739. ORCID: 0000-0002-4304-0139.

Viktoria N. Kapinus, MD, PhD, Department of Photodynamic Diagnosis and Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8673-494X.

Evgeny I. Smolenov, MD, Researcher, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3782-7338.

Alexey A. Prigorodov, MD, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ResearcherID (WOS): F-6211-2019. ORCID: 0000-0001-5402-5527.

Mikhail A. Kaplan, Head of Department of Photodynamic Diagnosis and Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Head of Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID ID 0000-0002-2759-297X. Researcher ID (WOS): P-6870-2018.

Sergey V. Gamayunov, MD, PhD, Head of Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753. Researcher ID (WOS): E-4857-2014.

Sergey A. Ivanov, MD, Professor, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Амосова В.А., Петровский А.В., Черных М.В., Коваленко Е.И., Фролова М.А., Валиев Р.К., Нечушкин М.И., Кирсанов В.Ю., Высоцкая И.В., Автомонов Д.Е. Лечение больной раком молочной железы с метастазами в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы. Клинический случай и обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 31–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-31-38.

For citation: Amosova V.A., Petrovsky A.V., Chernykh M.V., Kovalenko E.I., Frolova M.A., Valiev R.K., Nechushkin M.I., Kirsanov V.Yu., Vysotskaya I.V., Avtomonov D.E. Treatment of breast cancer with metastatic contralateral axillary lymph nodes: case report and literature review. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 31–38. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-31-38.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОЙ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫЕ ПОДМЫШЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Амосова¹, А.В. Петровский^{1,3}, М.В. Черных², Е.И. Коваленко¹,
М.А. Фролова¹, Р.К. Валиев¹, М.И. Нечушкин¹, В.Ю. Кирсанов³,
И.В. Высоцкая³, Д.Е. Автомонов³

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

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

Онкорádiологический центр ПЭТ-Технолоджи, г. Подольск, Россия²

Россия, г. Подольск, 142110, ул. 50 лет ВЛКСМ, 26²

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)»,
г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2³

Аннотация

Актуальность. В настоящее время в обзорах литературы, касающихся метастатического рака молочной железы (РМЖ), практически отсутствуют данные, освещающие вопросы лечебной тактики при метастатически пораженных контралатеральных подмышечных лимфатических узлах (КПЛУ). Традиционно принято считать, что поражение лимфатических узлов при РМЖ происходит ипсилатерально. Однако описано достаточно много случаев, при которых метастазы обнаруживаются в КПЛУ.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай больной с поражением КПЛУ. При комплексном обследовании установлен диагноз: рак правой молочной железы T2N1M1 (метастаз в контралатеральный подмышечный лимфоузел). По данным гистологического исследования образования правой молочной железы и подмышечного лимфатического узла слева верифицирован протоковый инфильтративный рак II степени злокачественности с признаками ангиолимфатической инвазии. Мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1 не выявлены. Пациентка получила комплексное лечение. **Обзор литературы.** Проведен поиск литературы, касающейся лечения пациенток с метастазом в КПЛУ. Анализ литературы показал, что поражение КПЛУ, особенно после проведенного хирургического и лучевого лечения, следует рассматривать как гематогенное распространение и учитывать особенности лимфодренажного оттока. При этом выживаемость таких пациенток больше сопоставима с результатами при местнораспространенных формах заболевания, а не при наличии отдаленных метастазов. **Заключение.** Продолжается дискуссия о ранней диагностике и дальнейшей тактике лечения. До сих пор не определены факторы, влияющие на прогноз заболевания. Открытым остается вопрос стадирования пораженного КПЛУ.

Ключевые слова: рак молочной железы, контралатеральный подмышечный лимфатический узел, гематогенное распространение, лимфодренажный отток.

TREATMENT OF BREAST CANCER WITH METASTATIC CONTRALATERAL AXILLARY LYMPH NODES: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

V.A. Amosova¹, A.V. Petrovsky^{1,3}, M.V. Chernykh², E.I. Kovalenko¹,
M.A. Frolova¹, R.K. Valiev¹, M.I. Nechushkin¹, V.Yu. Kirsanov³,
I.V. Vysotskaya³, D.E. Avtomonov³

N.N. Blokhin NMRC of Oncology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia¹
23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: Amosova_va@mail.ru¹

PET-Technology, Podolsk, Russia²
26, 50 years VLKSM Street, Podolsk, Russia²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia³
8/2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia³

Abstract

Background. Until now, only a few reports have been available on clinical management of breast cancer patients with metastases to the contralateral axillary lymph nodes. Breast cancer is traditionally considered to affect ipsilateral lymph nodes. However, there are many reports describing cases with contralateral axillary lymph node metastasis. **Case presentation.** We report a case of cancer in the right breast with contralateral axillary lymph node metastasis (T2N1M1). Histological examination revealed invasive ductal G2 carcinoma with angiolymphatic invasion. No mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, and NBS1 genes were detected. The patient received complex treatment. **Literature review.** A PubMed search was conducted using the systematic review filter to identify articles describing cases with contralateral axillary lymph node metastasis. Contralateral axillary lymph node metastasis, especially after surgery or radiotherapy, should be considered not only as hematogeneous metastasis but also as lymphogenous metastasis. Survival of these patients is more comparable to that observed in patients with locally-advanced cancer than to that observed in patients with distant metastases. **Conclusion.** Early detection and management of contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer patients remains a debatable topic. Factors affecting disease prognosis have not been identified yet. Further studies concerning staging of contralateral axillary lymph node metastasis are needed.

Key words: breast cancer, contralateral axillary lymph, node metastases, hematogeneous metastasis.

До настоящего времени вопрос о выборе метода лечения при метастатическом раке молочной железы, а также критериях подбора пациентов для выполнения того или иного способа хирургического вмешательства остается открытым. Многочисленные ретроспективные исследования указывают на пользу от проведения хирургического лечения и увеличение показателей выживаемости. Наиболее эффективно оперативное вмешательство при метастатическом поражении костей, 1–2 метастазах в пределах одного органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии РЭ/РП, достижении «чистых» краев резекции. Однако в обзорах литературы, касающихся метастатического РМЖ, практически отсутствуют данные, освещающие вопросы лечебной тактики при поражении контрлатерального подмышечного лимфатического узла.

Клинический случай

Представляем клинический случай больной раком молочной железы с метастатическим поражением КПЛУ. В ноябре 2011 г. пациентка Б., 35 лет, самостоятельно обнаружила образо-

вание в правой молочной железе, однако к врачу не обращалась. Спустя год отметила появление увеличенного подмышечного лимфатического узла слева. При обследовании по месту жительства по данным ММГ, УЗИ и патоморфологического исследования диагностирован рак. В августе 2013 г. пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При осмотре молочные железы развиты и сформированы правильно; кожа, соски, ареолы не изменены; выделений из сосков нет (рис. 1). В верхне-наружном квадранте правой молочной железы пальпируется участок уплотнения, без четких границ, около 2,5 см в диаметре. В левой молочной железе узловые образования не пальпируются. В правой и левой подмышечных областях пальпируются плотные лимфоузлы.

По данным ММГ+УЗИ молочных желез, регионарных зон: в верхне-наружном квадранте правой молочной железы визуализируется гиперденное образование неправильной формы с лучистым контуром размерами 2,6×1,8 см, с зоной микрокальцинатов. В левой аксиллярной области определяется лимфоузел до 1,1×0,7 см,

в правой аксиллярной области – лимфоузлы от 0,9 см до 1,6 см. При выполнении core-биопсии узлового образования правой молочной железы и лимфатического узла слева по данным гистологического исследования верифицирован протоковый инфильтративный рак II степени злокачественности с признаками ангиолимфатической инвазии. При выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатического узла справа цитологически верифицирован рак. В материале из над- и подключичных л/у справа найденные изменения соответствуют лимфоидной гиперплазии. По данным иммуногистохимического исследования рецепторы эстрогена и прогестерона соответствуют 7 баллам, гиперэкспрессии Her2/neu не было (1+), Ki67 – 70 %. Мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBS1 не выявлены. Таким образом,

установлен диагноз: рак правой молочной железы T2N1M1 (метастаз в контралатеральный подмышечный лимфоузел). Сопутствующие заболевания: сифилис, гепатит С.

На первом этапе с 26.02.13 по 23.07.13 проведено 4 курса химиотерапии по схеме AC, 4 курса доцетаксела с положительной динамикой, лечение перенесла удовлетворительно, без выраженных побочных реакций. При контрольной ММГ + УЗИ молочных желез, регионарных зон от 15.08.13: в сравнении с исследованием от 07.05.13, в верхне-наружном квадранте правой молочной железы визуализируется зона неоднородной структуры, пониженной эхогенности, размерами 2,1×1,0 см, узловые образования четко не определяются, зона микрокальцинатов без динамики. В ткани левой молочной железы без узловых образований. В левой

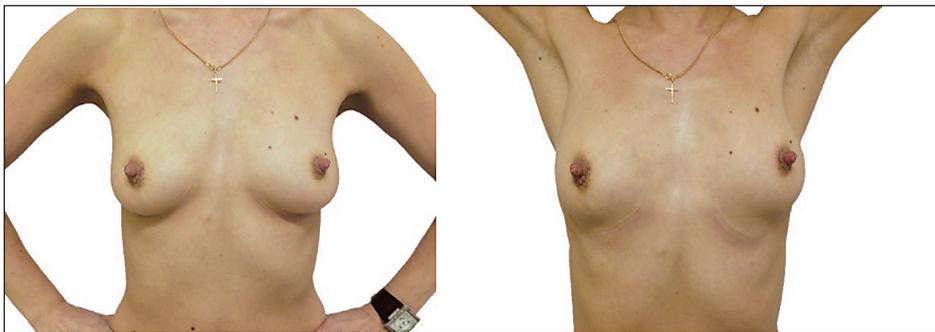


Рис. 1. Пациентка при первом обращении в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (август 2013 г.)



Рис. 2. Состояние после 1 этапа реконструкции правой молочной железы, аугментационной маммопластики слева, проведения ДЛТ (июль 2014 г.)



Рис. 3. Пациентка в настоящее время (ноябрь 2018 г.)

аксиллярной области лимфоузел до 1,0×0,7 см – без динамики. В правой аксиллярной области лимфоузлы от 0,9 см до 1,6 см – без динамики. В других регионарных зонах патологически измененных лимфоузлов не выявлено.

В порядке оперативного лечения 6.09.13 выполнена радикальная подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эспандером, подмышечная лимфаденэктомия слева, аугментационная маммопластика слева (рис. 2). По данным гистологического исследования операционного материала опухолевый узел в молочной железе не обнаружен, что расценено как лечебный патоморфоз IV степени. В 12 лимфоузлах регионарной клетчатки справа и в 7 лимфоузлах регионарной клетчатки слева – аналогичные изменения.

В послеоперационном периоде с 5.11.13 по 6.12.13 проведена конформная лучевая терапия. Объем лучевой терапии был выбран с учетом проведенного радикального хирургического вмешательства для достижения высокого уровня локального контроля. В зоны облучения вошли правая половина грудной стенки, правая подмышечная, над-подключичные, парастеральная зоны, а также зона контралатерального метастазирования – левая подмышечная область. Лечение проводилось на линейном ускорителе электронов, энергия фотонов 18 микроэлектрон-Вольт (МэВ). Разметка проводилась на специальном фиксирующем приспособлении – маммоборде. План лечения составлен на основании разметочной компьютерной томографии, с применением трехмерного планирования (тангенциальные поля). Верификация положения пациентки во время лечения осуществлялась под контролем визуализации с помощью СВ-СТ (cone beam computed tomography) 1 раз в нед. Во время дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) применялась технология защиты пациента LaserGuard. Выбран стандартный режим фракционирования (разовая доза – 2 Гр, суммарная доза – 50 Гр). Затем была назначена эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг 1 раз в сут, которая продолжается в настоящее время.

Второй этап реконструкции правой молочной железы (замена эспандера на эндопротез) выполнен 20.06.14.

При контрольном обследовании в сентябре 2018 г. данных за прогрессирование заболевания не получено (рис. 3). Оценку качества жизни, общего состояния здоровья, эстетического результата и удовлетворенности пациентки выполненной реконструкцией проводили с применением опросников BREAST-Q, QLQ – C30/BR23. При математической обработке результатов опроса использовались счетные руководства «EORTC QLQ-C30 Scoring Manual» для QLQ – C30/BR23. Результаты подсчетов продемонстрировали, что снижение качества жизни в основном было связано с наличием болей в области послеоперационной

раны. Кроме того, отмечены высокие результаты, касающиеся самовосприятия образа тела, эмоциональной, сексуальной и социальной функции.

Обзор литературы

В последнее время возрос интерес к изучению вопроса поражения КПЛЮ, что связано с накоплением клинических и экспериментальных данных об особенностях возникновения и течения заболевания, а также результатов выживаемости. Продолжается дискуссия о ранней диагностике пораженного КПЛЮ и определении дальнейшей тактики лечения, до сих пор не определены факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Согласно современной классификации TNM рака молочной железы, метастатически пораженный КПЛЮ характерен для IV стадии, т.е. является отдаленным метастазом (M1) и встречается примерно у 3,6–6 % от общего числа больных РМЖ [1]. Однако экспериментальное изучение лимфодренажной системы у больных раком молочной железы после выполнения хирургического вмешательства, лучевого или химиотерапевтического лечения позволило выявить ряд особенностей и причин, связанных с поражением КПЛЮ. Многие авторы подчеркивают, что наибольшие трудности в данном случае вызывал поиск первичного очага, который на первом этапе зачастую был удален. Кроме того, большое практическое значение имела одновременность возникновения опухоли в обеих молочных железах, т.е. метакронность или синхронность процесса, а также гистологический тип опухоли.

Еще в 1874 г. французский анатом Sappey [2] впервые высказал предположение о том, что дренаж от лимфатических сосудов молочной железы поступает в ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы. Совершенствование методов диагностики показало, что отток вне этой зоны осуществляется примерно в 20–57 % случаев. Такой диапазон зависел от способов идентификации сигнального лимфатического узла – места инъекции, количества и типа индикатора, способов и методов обнаружения. Дренаж в контралатеральную молочную железу диагностируется гораздо реже, примерно в 0–2 % случаев [3–4].

В исследовании, проведенном в 1972 г. Naagensen, были использованы различные индикаторы для обнаружения возможных путей лимфатического оттока при раке молочной железы [5]. Было выдвинуто предположение, что опухолевые клетки могут распространяться на КПЛЮ через лимфатическое сплетение грудной клетки, так как стандартный путь поврежден при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии [6–8]. Аналогичные данные продемонстрировали и другие авторы [9–10].

Поражение КПЛЮ, характерное для пациентов после хирургического или химиотерапевтического вмешательства, получило название «кроссоверного

метастаза» или «кроссоверной болезни». При сравнении результатов выживаемости этих пациентов и пациентов с отдаленными метастазами прогноз на тот момент оказался значительно лучше в первой группе и больше сопоставим с результатами при РМЖ III стадии [11].

В дальнейшем это было подтверждено в исследовании Morgos et al., по данным которого у 5 пациентов с РМЖ не был поражен КПЛУ за период наблюдения от 4 до 45 мес [12]. Аналогичные данные были ранее получены Huston, при наблюдении в сроки от 29 до 35 мес [13]. Согласно одному из последних обзоров [14], после тщательного изучения результатов диагностических и патоморфологических исследований, поражение КПЛУ не следует классифицировать как РМЖ IV стадии. Из этого следует, что, несмотря на ограниченность и небольшое количество исследуемых групп, поражение КПЛУ является региональным процессом, потенциально поддающимся лечению.

В 2015 г. М. Moosdorff et al. [15] опубликовали обзор, включивший 24 статьи, отобранные в PubMed за период с января 1995 г. по июль 2014 г. Проанализированы результаты выживаемости 48 женщин, имеющих поражение КПЛУ. При выявлении первичного опухолевого очага 26 пациенткам провели органосохраняющее лечение; пятерым выполнялась мастэктомия, из которых – 2 с дальнейшим облучением половины грудной клетки. При этом подмышечная лимфодиссекция выполнялась 29 пациенткам. Данные об оперативном вмешательстве у остальных пациенток остались неизвестными. Адьювантное лечение получили 27 женщин, 12 (77,8 %) из которых – химиотерапию, остальные – гормонотерапию. При исследовании всех пациенток разделили на три группы: в первую вошли 26 женщин с изолированно пораженным КПЛУ; во вторую – 7 с двухсторонним поражением лимфатических узлов, обнаруженных клинически (при физическом осмотре или во время диагностики); в третьей группе поражение КПЛУ было верифицировано при исследовании сигнальных лимфоузлов (СЛУ). Регионарная лимфодиссекция выполнялась 34 пациенткам, в некоторых случаях (6,3 %) в комбинации с регионарной лучевой терапией. Далее 21 (43,8 %) больная получила химиотерапевтическое лечение, 7 (14,6 %) – эндокринотерапию, у 43,8 % адьювантное лечение не описывалось. Данные о последующей выживаемости были доступны только относительно 23 (47,9 %) пациенток. Общая выживаемость составила 82,6 % (95 % ДИ 67,1–98,1), безрецидивная – 65,2 % (95 % ДИ 45,7–84,7). У пациенток первой группы общая выживаемость – 76,9 % (95 % ДИ 54–99,8), при среднем сроке наблюдения 69,2 мес, безрецидивная выживаемость несколько ниже – 46,1 % (95 % ДИ 19–73,2). Во второй группе (n=4) безрецидивная выживаемость составила 100 %. В третьей группе общая выжи-

ваемость – 83,4 % (95 % ДИ 53,5–100), при этом данных за рецидив заболевания не получено.

В данном обзоре также отмечено, что части больных после хирургического лечения выполнялась лимфосцинтиграфия. С учетом полученных данных, а также результатов исследования СЛУ предполагается, что помимо стандартного пути лимфооттока в подмышечную и периклавикулярную области дренаж возможен по внутренним грудным сосудам. Это позволяет сделать вывод о том, что поражение КПЛУ – регионарное событие, а не системное заболевание.

Вместе с тем за исследуемый период наблюдения у 18 из 20 пациенток описано одновременное поражение ИПЛУ и КПЛУ, что также подтверждает гипотезу о регионарном метастазировании. Интересен тот факт, что выявление изолированно пораженного КПЛУ происходит значительно раньше (34 мес), чем синхронного ИПЛУ и КПЛУ (по клиническим данным – через 108 мес, при исследовании СЛУ – через 138 мес). Это позволяет думать о том, что КПЛУ может быть скрытым очагом миграции рака *in situ*, оставшегося во время лечения первичной опухоли.

Несмотря на то, что выживаемость в этот временной период прослежена лишь у небольшого количества пациенток, сравнение с группой метастатического РМЖ показало, что результаты выживаемости при поражении КПЛУ оказывались гораздо лучше и сопоставимы с выживаемостью при локорегионарном рецидиве в ипсилатеральных лимфоузлах (56–84 %) [16]. Для примера, средняя 5-летняя выживаемость у пациенток с метастазами в кости составляла около 23 %, с висцеральными метастазами – 13 % [17]. В связи с этим возникает вопрос о правильности стадирования поражения КПЛУ как отдаленного метастаза.

Аналогичные данные были получены в другом ретроспективном обзоре [18]. В исследование были включены 13 пациенток с поражением КПЛУ (синхронным или метахронным). У 11 женщин определялась инвазивная протоковая карцинома, у 2 – инвазивная дольковая карцинома. Рецептор-положительными оказались 8 пациенток, у 2 наблюдалась гиперэкспрессия Her2/neu, у 4 – трипленегативный РМЖ. Поражение КПЛУ происходило синхронно с первичным опухолевым очагом у 5 (38 %) больных, у 5 (38 %) – одновременно с локальным рецидивом, у 1 (8 %) – метахронно с первичным раком, у 2 (15 %) – метахронно с локальным рецидивом. Кроме того, у 3 (23 %) женщин были выявлены отдаленные метастазы (легкие, кости). Диссекция КПЛУ выполнялась в 10 (77 %) случаях, среднее количество удаленных лимфоузлов – 16. Кроме этого, все пациентки получили системную терапию, 5 (38,4 %) – дополнительно гормональную терапию. Впоследствии у 7 женщин – при среднем наблюдении 3,6 года (диапазон 0,3–7,6 года) – появились отдаленные

метастазы, 3 – без признаков прогрессирования (медиана наблюдения – 5,8 года).

В исследовании, проведенном W. Wang et al. [19], были изучены истории болезни пациенток, получавших лечение в клиниках Китая с 1999 по 2012 г. Были выделены 28 женщин с поражением КПЛЮ, средний возраст – 47 лет. Примерно в половине случаев первичный очаг располагался в центральном и внутренних квадрантах молочной железы. После 29 мес наблюдения у 25 пациенток отмечено прогрессирование заболевания со средней выживаемостью без прогрессирования в течение 10 мес. Помимо КПЛЮ, метастатически измененные грудные лимфатические узлы были у 11 (44 %) пациенток. Медианная выживаемость без прогрессирования была больше у пациенток, получавших также лучевую терапию (10 против 22 мес). За период наблюдения 13 пациенток умерли от прогрессирования заболевания. Поражение КПЛЮ чаще всего ассоциировалось с агрессивными опухолями (в частности, с трипленегативным РМЖ).

В исследовании В. Morcos et al. [12] при оценке выживаемости 21 пациентки с поражением КПЛЮ оказалось, что большинство первичных опухолей – инвазивные протоковые (95 %), низкой степени дифференцировки G3 (81 %) и с лимфо-сосудистой инвазией (81 %). В 90 % их выявление происходило у пациенток с местнораспространенным раком, а также ассоциировалось с трипленегативным РМЖ (около 50 %).

Необходимо отметить, что совсем недавно был поставлен вопрос об обязательности выполнения биопсии сторожевого конралатерального подмышечного лимфоузла для оценки поражения при первичном раке молочной железы. Исследование I.M. Lizarraga et al. [3] включило данные о двух

пациентках, наблюдаемых в клинике авторов, а также 105 больных, описанных в 27 публикациях с января 2000 г. по декабрь 2012 г., метастаз у которых в КПЛЮ был идентифицирован при лимфосцинтиграфии. Чаще всего метастазы наблюдались у женщин с предшествующей лимфодиссекцией (84,2 %). Кроме того, 85 (79,4 %) больным выполнялась биопсия сторожевого ИЛПУ и КПЛЮ, у 22 (20,6 %) женщин результаты оказались положительными, у 17 (15,9 %) – метастаз был обнаружен только в КПЛЮ [20]. Однако представленных данных недостаточно, в связи с этим необходимы проспективные исследования по оценке эффективности биопсии сторожевого КПЛЮ при диагностике и лечении таких больных.

Заключение

Принято считать, что поражение лимфатических узлов при РМЖ происходит ипсилатерально. Однако описано достаточно случаев, при которых метастазы обнаруживаются в КПЛЮ. Таким пациенткам необходимо полное комплексное обследование. Существует гипотеза, что распространение метастатических клеток происходит гематогенным путем, т.е. системно. Однако обзор литературы показал, что поражение КПЛЮ может быть результатом лимфодренажного оттока, поскольку стандартный путь поврежден в результате хирургического или лучевого лечения. Выживаемость таких пациенток больше сопоставима с результатами лечения местнораспространенного, но не диссеминированного РМЖ. В связи с этим открытым остается вопрос стадирования РМЖ при пораженном КПЛЮ. Кроме того, важным является разработка алгоритмов диагностики и лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huston T.L., Pressman P.I., Moore A., Vahdat L., Hoda S.A., Kato M., Weinstein D., Tousimis E. The presentation of contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: a clinical management dilemma. *Breast J.* 2007; 13: 158–64. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00390.x.
- Suami H., Pan W.R., Taylor G.I. Historical review of breast lymphatic. *Clin Anatomy.* 2009; 22: 531–6. doi: 10.1002/ca.20812.
- Lizarraga I.M., Scott Conner C.E., Muzahir S., Weigel R.J., Graham M.M., Sugg S.L. Management of contralateral axillary sentinel lymph nodes detected on lymphoscintigraphy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct; 20(10): 3317–22. doi: 10.1245/s10434-013-3151-y.
- Trifiro G., Ravasi L., Paganelli G. Contralateral or bilateral lymph drainage revealed by breast lymphoscintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb; 35(2): 225–9. doi: 10.1007/s00259-007-0595-y.
- Haagensen C. *The Lymphatics in Cancer.* Saunders, USA. 1972. 583.
- Maaskant-Braat A.J., de Bruijn S.Z., Woensdregt K., Pijpers H., Voogd A.C., Nieuwenhuijzen G.A. Lymphatic mapping after previous breast surgery. *Breast.* 2012 Aug; 21(4): 444–8. doi: 10.1016/j.breast.2011.10.007.
- Port E.R., Garcia-Etienne C.A., Park J., Fey J., Borgen P.I., Cody H.S. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug; 14(8): 2209–14. doi: 10.1245/s10434-006-9237-z.
- Roumen R.M., Kuijt G.P., Liem I.H. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 1076–81. doi: 10.1016/j.ejso.2006.08.007.
- Gauthier T., Monteil J., Bourneton N., Jammet I., Tubiana N., Aubard Y. Contralateral axillary involvement in breast cancer recurrence:

locoregional disease or metastasis? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(6): 694–6.

10. Barranger E., Montravers F., Kerrou K., Marpeau O., Raileanu I., Antoine M., Talbot J.N., Uzan S. Contralateral axillary sentinel lymph node drainage in breast cancer: a case report. *J Surg Oncol.* 2004; 86: 167–9. doi: 10.1002/jso.20056.

11. Brito R.A., Valero V., Buzdar A.U., Booser D.J., Ames F., Strom E., Ross M., Theriault R.L., Frye D., Kau S.W., Asmar L., McNeese M., Singletary S.E., Hortobagyi G.N. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The university of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1; 19(3): 628–33. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.628.

12. Morcos B., Jaradat I., El-Ghanem M. Characteristics of and therapeutic options for contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011 May; 37(5): 418–21. doi: 10.1016/j.ejso.2011.01.024.

13. Huston T.L., Pressman P.I., Moore A., Vahdat L., Hoda S.A., Kato M., Weinstein D., Tousimis E. The Presentation of Contralateral Axillary Lymph Node Metastases from Breast Carcinoma: A Clinical Management Dilemma. *Breast J.* 2007 Mar-Apr; 13(2): 158–64. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00390.x.

14. Chkheidze R., Sanders M.A.G., Haley B., Leitch A.M., Sahoo S. Isolated Contralateral Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer Represents a Locally Advanced Disease Not Distant Metastases. *Clin Breast Cancer.* 2018 Aug; 18(4): 298–304. doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.019.

15. Moosdorff M., Vugts G., Maaskant-Braat A.J., Strobbe L.J., Voogd A.C., Smidt M.L., Nieuwenhuijzen G.A. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic

disease. A systematic review of the literature. Eur J Surg Oncol. 2015 Sep; 41(9): 1128–36. doi: 10.1016/j.ejso.2015.05.015.

16. Clemons M., Danson S., Hamilton T., Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. Cancer Treat Rev. 2001 Apr; 27(2): 67–82. doi: 10.1053/ctrv.2000.0204.

17. Giordano S.H., Buzdar A.U., Smith T.L., Kau S.W., Yang Y., Hortobagyi G.N. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004; 100: 44–52.

18. Kiluk J.V., Prowler V., Lee M.C., Khakpour N., Laronga C., Cox C.E. Contralateral axillary nodal involvement from invasive breast cancer. Breast. 2014 Jun; 23(3): 291–4. doi: 10.1016/j.breast.2014.03.004.

19. Wang W., Yuan P., Wang J., Ma F., Zhang P., Li Q., Xu B. Management of contralateral axillary lymph node metastasis from breast cancer: a clinical dilemma. Tumori. 2014 Nov-Dec; 100(6): 600–4. doi: 10.1700/1778.19258.

20. Perre C.L., Hoefnagel C.A., Kroon B.B., Zoetmulder F.A., Rutgers E.J. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. Br J Surg. 1996 Sep; 83(9): 1258. doi: 10.1046/j.1365-2168.1996.02349.x.

Поступила/Received 21.04.19
Принята в печать/Accepted 18.07.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амосова Виктория Андреевна, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4726-5951. AuthorID (РИНЦ): 1030348. E-mail: Amosova_va@mail.ru.

Петровский Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ КиЭР, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5441-2747. AuthorID (РИНЦ): 899438. ResearcherID (WOS): 8859212300.

Черных Марина Васильевна, кандидат медицинских наук, главный врач, Онкорadiологический центр ПЭТ-Технолджи (г. Подольск, Россия). SPIN-код: 4152-3432.

Коваленко Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5414-9471. ORCID: 0000-0003-4763-7992.

Фролова Мона Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 847710. SPIN-код: 2809-7737.

Валиев Рамиз Камрадинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2855-2867.

Нечушкин Михаил Иванович, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5396-9115. AuthorID (РИНЦ): 684524.

Кирсанов Владислав Юрьевич, доцент, заведующий учебной частью кафедры онкологии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 35082274100.

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» (г. Москва, Россия).

Автомонов Дмитрий Евгеньевич, ассистент кафедры онкологии института клинической медицины, ФГАОУ «ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5570-6577. AuthorID (РИНЦ): 1024577.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Victoria A. Amosova, MD, clinical resident, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: Amosova_va@mail.ru.

Alexander V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Research, Research Institute for Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor of Oncology Department, First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ResearcherID (WOS): 8859212300.

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Oncoradiology Center PET-Technology (Podolsk, Russia).

Elena I. Kovalenko, MD, PhD, DSc, Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4763-7992.

Mona A. Frolova, MD, PhD, DSc, Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Ramiz K. Valiev, MD, PhD, Director, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Mikhail I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Vladislav U. Kirsanov, MD, Associate Professor of Oncology Department, First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 35082274100.

Irina V. Vysotskaya, MD, PhD, Professor of Oncology Department, First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Dmitry E. Avtomonov, MD, PhD, Assistant of Oncology Department, First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-39-49
УДК: 616.61-006.6:575.224.2

Для цитирования: *Солодских С.А., Паневина А.В., Новикова А.Г., Дворецкая Ю.Д., Грязнова М.В., Старков А.А., Маслов А.Ю., Михайлов А.А., Хинопулос К., Попов В.Н.* Интегральный анализ геномных и транскриптомных изменений при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме в российской популяции. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(6): 39–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-39-49.

For citation: *Solodskikh S.A., Panevina A.V., Novikova A.G., Dvoretzkaya Yu.D., Gryaznova M.V., Starkov A.A., Maslov A.Yu., Mikhailov A.A., Khinopulos K., Popov V.N.* Integral analysis of genomic and transcriptomic changes in clear cell renal cell carcinoma in the russian population. *Siberian Journal of Oncology.* 2019; 18(6): 39–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-39-49.

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**С.А. Солодских¹, А.В. Паневина¹, А.Г. Новикова¹, Ю.Д. Дворецкая¹,
М.В. Грязнова¹, А.А. Старков², А.Ю. Маслов^{1,3}, А.А. Михайлов^{1,4},
К. Хинопулос⁵, В.Н. Попов^{1,6}**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия¹
Россия, г. Воронеж, 394000, Университетская площадь, 1. E-mail: s.solodskikh@gmail.com¹

Колледж Уэйлл Медикал Корнеллского университета, г. Нью-Йорк, США²
США, г. Нью-Йорк, 1300, Йорк Авеню, 10065²

Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, г. Бронкс, США³
США, г. Бронкс, 1300, Моррис Парк Авеню, 10461³

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Россия⁴
Россия, 394000, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, 4⁴

Университет Земмельвайса, г. Будапешт, Венгрия⁵
Венгрия, г. Будапешт, 1085, ул. Ульти, 26⁵

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,
г. Воронеж, Россия⁶

Россия, г. Воронеж, 394000, просп. Революции, 19⁶

Аннотация

Почечно-клеточная карцинома (ПКК) является одной из наиболее распространенных солидных опухолей почки (90 % всех случаев рака почки), при этом светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (скПКК) – наиболее часто встречающийся тип ПКК. Данная опухоль характеризуется множеством нарушений работы генома и транскриптома в опухоли. Молекулярные механизмы развития скПКК изучались в течение длительного времени. Установлена популяционная специфичность данных нарушений как между локальными популяциями в европейской суперпопуляции, так и между различными суперпопуляциями. В настоящий момент геномные и транскриптомные нарушения, связанные с скПКК, в западноевропейских популяциях России изучены плохо. В Центрально-Черноземном регионе России (включая Воронежскую область), охватывающем значительную часть европейской части России, таких исследований не проводилось. Также не проводилось каких-либо интегральных исследований геномных и транскриптомных данных. Мы провели целевое секвенирование ключевых онкогенов, входящих в состав панели AmpliSeq Cancer HotSpot Panel v2, и полногеномное исследование экспрессии с использованием ДНК-микроматриц Affymetrix у 58 пациентов с ПКК, относящихся к популяции западной части Российской Федерации. С применением разработанного нами интегрального анализа геномных и транскриптомных данных нами впервые было установлено, что ядерный комплекс NFκB, рецептор ERBB2 и фактор транскрипции TP53 ассоциированы с наблюдаемыми изменениями экспрессии и являются ключевыми регуляторами в работе функциональных и сигнальных генных сетей. Также был проведен анализ мутационного ландшафта в ключевых генах, ассоциированных с

раком. Наши наблюдения говорят о том, что молекулярные механизмы ПКК отличаются в различных популяциях, поскольку обнаруженные регуляторы экспрессии ранее не были описаны как медиаторы экспрессии при ПКК. Рецептор ERBB2 является целью большого числа различных видов таргетной терапии рака молочной железы. Помимо этого, в настоящий момент имеется несколько клинических случаев успешной терапии тубулярного рака почки, колоректального рака и рака желудка. На основе полученных нами данных возможна разработка новых способов терапии ПКК с использованием уже установленных и апробированных линий терапии, применяемых при других видах рака.

Ключевые слова: рак, микроматрицы, мутации, геном, транскриптом, почечно-клеточная карцинома, рак почки.

INTEGRAL ANALYSIS OF GENOMIC AND TRANSCRIPTOMIC CHANGES IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA IN THE RUSSIAN POPULATION

**S.A. Solodskikh¹, A.V. Panevina¹, A.G. Novikova¹, Yu.D. Dvoretzkaya¹,
M.V. Gryaznova¹, A.A. Starkov², A.Yu. Maslov^{1,3}, A.A. Mikhailov^{1,4},
K. Khinopoulos⁵, V.N. Popov^{1,6}**

Voronezh State University, Voronezh, Russia¹

1, Universitetskaya Square, 394000, Voronezh, Russia. E-mail s.solodskikh@gmail.com¹

Cornell University Weill Medical College, New York, USA²

1300, York Avenue, 10065, New York, USA²

College of Medicine Albert Einstein, Bronx, USA³

1300, Morris Park Avenue, 10461, Bronx, USA³

Voronezh Regional Clinical Oncology Center, Voronezh, Russia⁴

4, Vaitsekhovskogo Street, 394000, Voronezh, Russia⁴

Semmelweis University, Budapest, Hungary⁵

26, Ulti Street, 1085, Budapest, Hungary⁵

Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia⁶

19, Prospect Revolution, 394000, Voronezh, Russia⁶

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common form of kidney cancer, accounting for about 90 % of cancers in the kidney. Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is the most common histological type of RCC. Clear cell renal cell carcinoma is characterized by specific genomic and transcriptomic aberrations in the tumor. We performed a targeted sequencing of key oncogenes and a genome-wide expression study in 58 patients with RCC belonging to a population of the western part of the Russian Federation. The integrative analysis of genomics and transcriptome data revealed that the NFκB nuclear complex, ERBB2 receptor, and TP53 transcription factor were the key regulators of observed changes in the expression. We also carried out the analysis of the mutational landscape in key genes associated with cancer. We found the difference in the molecular mechanisms of RCC between different populations, since the detected expression regulators were not previously described as expression mediators in RCC. Since the ERBB2 receptor is a highly attractive target for therapeutic interventions of breast cancer, we will eventually be able to develop new treatment modalities for RCC.

Key words: cancer, microarrays, mutations, genome, transcript, renal cell carcinoma, kidney cancer.

Введение

Рак почки находится на 12-м месте по частоте встречаемости в мире среди злокачественных новообразований (ЗНО), составляя от 2 до 3 % всех видов ЗНО, число вновь диагностированных случаев рака почки увеличивается на 1,5–5,9 % ежегодно [1, 2]. Почечно-клеточная карцинома (ПКК) является самой распространённой солидной опухолью почки, на нее приходится 90 % всех ЗНО почки [3]. Данная опухоль встречается в 1,5 раза

чаще у мужчин, чем у женщин. Однако женщины, перенесшие гистерэктомию, подвержены ПКК почти в 2 раза чаще по сравнению с неоперированными женщинами [4]. Наиболее часто ПКК встречается в возрасте 60–70 лет [2]. Курение, избыточный вес, повышенное кровяное давление и хроническое воздействие мутагенных агентов (асбеста, кадмия, свинца, соединений хлора), а также полициклических ароматических соединений [5] и нестероидных противовоспалительных препара-

ратов [6] являются описанными этиологическими факторами ПМК.

Почечно-клеточная карцинома является одной из основных причин смертности среди всех видов ЗНО выделительной системы. Показатели 5-летней выживаемости варьируют от 60 до 70 %, значительно снижаясь при метастатическом ПМК. В большинстве случаев ПМК демонстрирует относительную резистентность к химио- и радиотерапии, но хорошо отвечает на таргетную и иммунотерапию.

Несмотря на то, что наследственные факторы оказывают гораздо меньшее влияние на предрасположенность к ПМК по сравнению с факторами среды, у родственников пациентов риск развития данной опухоли в 2–4 раза выше, чем в общей популяции [7]. Повышенный риск возникновения ПМК также ассоциирован с наследственной папиллярной почечной карциномой, наследственным лейомиоматозом, синдромом Бёрта–Хога–Дьюба, гиперпаратиреозом, наследственным папиллярным раком щитовидной железы, синдромом фон Хиппеля–Линдау и серповидноклеточной анемией. У пациентов с приобретенной поликистозной болезнью почек ПМК развивается в 30 раз чаще, чем у здоровых людей [8].

Почечно-клеточная карцинома имеет несколько подтипов. Светлоклеточный ПМК (скПМК) составляет 60–70 % всех случаев ПМК и характеризуется клетками с прозрачной цитоплазмой, окруженной толстой цитоплазматической мембраной с округлым гладким ядром. В большинстве случаев скПМК характеризуется односторонним поражением и встречается одинаково часто как в левой, так и в правой почке. Тем не менее скПМК может иметь несколько источников. В этих случаях скПМК может поражать обе почки одновременно и может сочетаться с аденомой. Этот вариант ПМК распространен среди пациентов с наследственными формами рака и сопутствующими нарушениями: кистами почек, синдромом фон Хиппеля–Линдау и первичными множественными опухолями. скПМК характеризуется перестройками 3-й хромосомы, инактивацией гена VHL вследствие мутаций или гиперметилирования промотора, амплификацией 5p и мутациями в генах KDM6A/UTX, SETD2, KDM5C/JARID1C и MLL2. В настоящее время около 25–40 % случаев скПМК диагностируются случайным образом в ходе профилактической диагностики [9].

Папиллярная (хромофильная) ПМК встречается в 10–15 % случаев ЗНО почек. Она состоит из почечных сосочков, покрытых одинарным или двойным слоем кубических или крупных эозинофильных клеток. Этот подтип ПМК в основном связан с трисомией или тетраомией хромосом 7 и 17, потерей Y-хромосомы, амплификациями хромосом 12, 16 и 20 и мутациями в протоонкогене 4 MET.

Хромофобная ПМК составляет 3–5 % всех случаев рака почек. Она состоит из опухолевых клеток с массивной эозинофильной цитоплазмой, в основном как часть солидной опухоли. Этот подтип рака обусловлен потерей хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [10].

Молекулярные механизмы развития скПМК изучались в течение длительного времени. Наиболее полное интегральное исследование проведено исследовательской группой Атласа ракового генома [11]. Используя несколько высокопроизводительных методов (экзомное и полногеномное секвенирование, микроматричное исследование экспрессии, исследование метилирования), группа проанализировала более 400 опухолевых образцов и выделила 19 наиболее часто мутирующих генов. Было показано, что, помимо дисфункции VHL, наиболее важные драйверные мутации локализованы в генах SETD2, PBRM1, ARID1A и SMARCA4.

Другое крупное исследование, проведенное в японской популяции, подтвердило представленные выше данные о роли генов в развитии скПМК, однако были обнаружены существенные отличия паттерна генной экспрессии от исследования Атласа ракового генома. В частности, были показаны нарушения работы сигнального PI3K-AKT-mTOR и KEAP1-NRF2-CUL3, метилирования ДНК, путей, связанных с p53, и процессинга мРНК [12].

В совокупности результаты этих исследований свидетельствуют о том, что причины и механизмы развития скПМК существенно отличаются в различных популяциях. Это означает, что должны отличаться стратегии и результаты лечения.

В западноевропейских популяциях России геномные и транскриптомные нарушения, связанные с скПМК, изучены плохо. В Центрально-Черноземном регионе России (включая Воронежскую область), охватывающем значительную часть европейской части России, таких исследований не проводилось. Также не проводилось каких-либо интегральных исследований геномных и транскриптомных данных.

Известно, что одной из главных причин транскриптомных нарушений в клетке являются полиморфизмы в кодирующих последовательностях геномной ДНК [13]. Тем не менее автоматизированные алгоритмы для исследования геномных и транскриптомных взаимодействий еще не созданы, в связи с чем исследователи вынуждены делать выводы о данных взаимодействиях, основываясь на собственных знаниях регуляторных механизмов клетки. Основным преимуществом автоматизированных систем анализа генных сетей, таких как QIAGEN Ingenuity Pathway Analysis (IPA), является возможность обнаружения скрытых регуляторных механизмов через несколько промежуточных звеньев. Данный метод позволяет выявлять генные взаимодействия, описанные ранее.

Материал и методы

Участники настоящего исследования были отобраны среди пациентов Воронежского областного клинического онкологического диспансера, проходящих лечение по поводу рака почки. Все пациенты имели диагноз: Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, подтвержденный иммуногистохимически. Исследование было утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВГУ». Во всех случаях было получено информированное согласие, пациенты были проинформированы о том, что с их биологическими материалами будут проводиться генетические исследования. Всего с использованием панели AmpliSeq HotSpot Cancer Panel v2 было проведено полногеномное секвенирование у 58 пациентов в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст – $60 \pm 9,91$ года).

Образцы ткани опухоли и окружающей нормальной ткани были получены в БУЗ ВО «ВОКОД» в период с 2018 по 2019 г. после выполнения нефрэктомии по поводу ПЧК. После забора образцы немедленно погружались в раствор RNeasy Lysis Buffer (Sigma-Aldrich, США). Образцы хранились при температуре -86°C вплоть до выделения нуклеиновых кислот. Общая РНК выделялась и очищалась с использованием набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) в соответствии с инструкцией производителя. Геномная ДНК выделялась и очищалась с использованием набора Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) в соответствии с инструкцией производителя. Качество полученных нуклеиновых кислот подтверждалось горизонтальным электрофорезом в 2 % агарозном геле с окрашиванием бромидом этидия. Измерение концентрации ДНК и РНК проводилось при помощи флуориметрической системы Qubit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Библиотеки для секвенирования с уникальными баркодами синтезировались с использованием набора Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) после целевой амплификации кодирующих частей генов, входящих в панель Ion AmpliSeq HotSpot Cancer Panel v2 (Thermo Fisher Scientific, США).

Для идентификации полиморфизмов ДНК использовалось ПО Ion Torrent Suite версии 5.10 и Torrent Variant Caller plugin версии 5.10.0.16. Все полиморфизмы с низким качеством прочтения и/или недостаточным покрытием были отфильтрованы. Аннотация полиморфизмов проводилась с использованием ПО ENSEMBL Variant Effect Predictor версии 97 [14]. Для последующей обработки использовалось ПО VCFtools версии 0.1.13 [15].

кДНК для последующей гибридизации была получена из РНК, выделенной из биологических материалов, с применением набора Ambion® WT Expression Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение транскриптомных уровней мРНК про-

водилось с использованием ДНК-микроматриц GeneChip® Human Gene 2.1 ST на платформе Affymetrix® GeneAtlas™ system (Affymetrix Inc, США). Микроматрицы сканировались, после чего изображения конвертировались в цифровой формат с использованием ПО Affymetrix® GeneAtlas™ Instrument Control Software.

Обработка сигналов, нормализация, фильтрация шумов и вычитание фоновой светимости проводились в ПО Partek Genomics Suite версии 6.6 с использованием алгоритма RMA и поправкой на содержание GC-нуклеотидов в пробе. Для всех статистических тестов значимым считалось р-значение менее 0,05.

Количественная ПЦР «в реальном времени» была проведена с использованием амплификатора using CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) и полимеразы qPCRmix-HS (ООО «Евроген», Россия).

Оценка изменения экспрессии генов проводилась по методу $\Delta\Delta C_t$ с применением генов GAPDH и 18s для нормализации. Все ПЦР-эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями о минимальной информации для публикации результатов количественной ПЦР «в реальном времени» (MIQE) [16].

Анализ насыщения терминами Gene Ontology проводился с использованием Partek Genomics Suite версии 6.6. Канонические сигнальные и метаболические пути, регуляторы транскрипции, биологические эффекты и связанные заболевания, создание генных сетей и визуализация данных проводились с использованием ПО Ingenuity Pathway Analysis (QIAGEN, США).

Гены, несущие полиморфизмы ДНК, и гены с измененной экспрессией объединялись в один список для создания генных сетей, в которых вышестоящими регуляторами наблюдаемых изменений экспрессии могут выступать гены, имеющие мутации ДНК. Наборы данных геномных и транскриптомных исследований объединялись для создания общего списка генов. Для этой цели удалялась аннотационная информация у полиморфизмов ДНК, а генам, имеющим мутации, присваивались высокие значения изменения экспрессии (равные максимальному наблюдаемому изменению экспрессии в результатах транскриптомных опытов) и низкие р-значения. Целью этой операции была унификация двух разнородных наборов данных для последующего автоматизированного анализа взаимодействий генома и транскриптома.

Результаты

Анализ транскриптомных данных методом главных компонент показал, что все образцы делятся на 2 четких кластера, состоящих из опухолевых и нормальных тканей соответственно (рис. 1). В 3528 генах в опухолевых образцах выявлены изменения экспрессии более чем в 2 раза чаще по

Таблица 1

Соматические мутации в ДНК

Название гена	Количество носителей мутации в гене	Частота встречаемости мутации	Gene name
VHL	53	0,92	Von hippel-lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase
ROS1	51	0,88	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
TP53	46	0,80	Tumor protein p53
SMARCA4	44	0,76	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4
PDE4DIP	42	0,72	Phosphodiesterase 4D interacting protein
BCL2	42	0,72	B-cell CLL/lymphoma 2
SDHB	37	0,64	Succinate dehydrogenase complex, subunit B, iron sulfur (ip)
MTR	35	0,60	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase
PRKDC	35	0,60	Protein kinase, dna-activated, catalytic polypeptide
MLLT10	32	0,56	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia
DST	30	0,52	Dystonin
GNA11	30	0,52	Guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 11 (gq class)
TFE3	28	0,48	Transcription factor binding to IGHM enhancer 3
AMER1	28	0,48	APC membrane recruitment protein 1
NBPF9	21	0,36	Neuroblastoma breakpoint family, member 15
ABL2	21	0,36	ABL proto-oncogene 2, non-receptor tyrosine kinase
ERBB2	16	0,28	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2
PER1	12	0,20	Period circadian clock 1
NUP98	12	0,20	Nucleoporin 98kda
TRIM33	9	0,16	Tripartite motif containing 33
PBX1	5	0,8	Pre-b-cell leukemia homeobox 1
ERBB3	5	0,8	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 3
TRIP11	2	0,4	Thyroid hormone receptor interactor 11
MN1	2	0,4	Meningioma (disrupted in balanced translocation) 1
GPR124	2	0,4	G protein-coupled receptor 124

сравнению с контрольными образцами, и 351 ген изменил экспрессию более чем в 5 раз.

Секвенирование ДНК выделило 98 общих мутаций в опухолевых тканях у всех пациентов (табл. 1). 14 мутаций были локализованы в генах SDHB, TRIM33, PDE4DIP, PBX1, ABL2, MTR, VHL, ROS1, PRKDC, CSMD3, MLLT10, TRIP11, PER1, BCL2, и были опухоль-специфическими. 33 были локализованы в промоторных областях генов EGFR, PDGFRA и HNF1A.

Наиболее репрезентативными для данной выборки метаболическими и сигнальными путями в соответствии с номенклатурой базы данных Ingenuity были «FXR/RXR Activation», «Intrinsic Prothrombin Activation Pathway», «Atherosclerosis Signaling», «Coagulation System», «LXR/RXR Activation», «Production of NO and ROS in Macrophages», «Cell migration and adhesion».

Наиболее сильное снижение экспрессии было зафиксировано для генов CALB1 (-190.12), HPD (-134.99), SLC36A2 (-125.85), KNG1 (-124.51) и SLC22A8 (-119.61). Наиболее сильное повышение экспрессии было зафиксировано для генов TNFAIP6 (+34.09), ANGPTL4 (+24.23), ANGPT2 (+23.69), SERPINE1 (+22.12) и CP (+20.98). Изме-

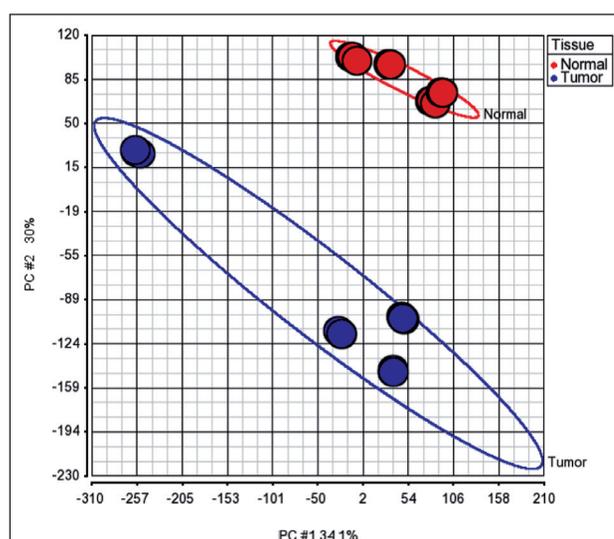


Рис. 1. Результаты анализа транскриптомных данных методом главных компонент

Гены с измененной экспрессией

р-значение	Изменение экспрессии	Название гена	Полное название гена по БД Entrez	Локализация	Тип
4,18E-05	34,097	TNFAIP6	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6	Внеклеточное пространство	Другое
1,06E-04	24,235	ANGPTL4	angiopoietin-like 4	Внеклеточное пространство	Другое
1,49E-03	23,692	ANGPT2	angiopoietin 2	Внеклеточное пространство	Фактор роста
6,59E-04	22,115	SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	Внеклеточное пространство	Другое
5,25E-05	20,981	CP	ceruloplasmin (ferroxidase)	Внеклеточное пространство	Фермент
2,99E-05	20,278	VCAN	versican	Внеклеточное пространство	Другое
4,96E-03	19,961	HILPDA	hypoxia inducible lipid droplet-associated	Цитоплазма	Другое
5,51E-06	17,585	IDO1	indoleamine 2,3-dioxygenase 1	Цитоплазма	Фермент
1,01E-03	16,765	VWF	von Willebrand factor	Внеклеточное пространство	Другое
3,56E-07	15,503	C3	complement component 3	Внеклеточное пространство	Пептидаза
2,45E-06	14,204	COL1A1	collagen, type I, alpha 1	Внеклеточное пространство	Другое
1,01E-04	13,702	LOXL2	lysyl oxidase-like 2	Внеклеточное пространство	Фермент
8,41E-08	-190,118	CALB1	calbindin 1, 28kDa	Цитоплазма	Другое
1,16E-07	-134,992	HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Цитоплазма	Фермент
5,86E-08	-125,846	SLC36A2	solute carrier family 36 (proton/amino acid symporter), member 2	Цитоплазматическая мембрана	Транспортный белок
1,10E-08	-124,505	KNG1	kininogen 1	Внеклеточное пространство	Другое
4,60E-08	-119,606	SLC22A8	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8	Цитоплазматическая мембрана	Транспортный белок
5,83E-07	-117,063	PAH	phenylalanine hydroxylase	Цитоплазма	Фермент
8,15E-06	-93,706	UMOD	uromodulin	Внеклеточное пространство	Другое
1,41E-10	-90,867	SLC12A3	solute carrier family 12 (sodium/chloride transporter), member 3	Цитоплазматическая мембрана	Транспортный белок
1,48E-07	-79,441	SLC34A1	solute carrier family 34 (type II sodium/phosphate cotransporter), member 1	Цитоплазматическая мембрана	Транспортный белок
4,74E-08	-78,086	XPNPEP2	X-prolyl aminopeptidase (aminopeptidase P) 2, membrane-bound	Цитоплазматическая мембрана	Пептидаза
3,12E-07	-76,950	TMEM52B	transmembrane protein 52B	Цитоплазма	Другое
1,44E-08	-75,284	CLDN8	claudin 8	Цитоплазматическая мембрана	Другое
1,13E-06	-73,014	PLG	plasminogen	Внеклеточное пространство	Пептидаза
6,80E-09	-71,555	DIO1	deiodinase, iodothyronine, type I	Цитоплазма	Фермент
5,18E-07	-69,702	SLC22A6	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6	Цитоплазматическая мембрана	Транспортный белок

нения экспрессии для этих генов были подтверждены методом количественной ПЦР (табл. 2).

В базе данных IPA были найдены 350 из 351 гена с изменением экспрессии более чем в 5 раз. Анализ включал в себя прямые и непрямые взаимодействия между идентифицированными генами. Мы произвели анализ прямых и непрямых взаимодействий между генами с измененной экспрессией. Для этого был проведен основной анализ IPA, позволяющий идентифицировать сигнальные пути, генные сети, заболевания и биологические функции, представленные в списке генов для анализа. Также были сгенерированы генные сети с использованием низкомолекулярных соединений в качестве посредников передачи сигналов, что позволило описать сеть непрямых взаимодействий генов.

В результате анализа были сформированы 23 генные сети с z-оценками от 2 до 41. 4 сети с наибольшими z-оценками были ассоциированы со следующими заболеваниями и биологическими функциями:

1) метаболизм витаминов и минералов, молекулярный транспорт, метаболизм липидов (z-оценка=41, 25 транскриптов);

2) рак, морфология опухоли, заболевания скелета и мускулатуры (z-оценка=36, 23 транскрипта);

3) репликация, рекомбинация и репарация ДНК, метаболизм нуклеиновых кислот, биохимия низкомолекулярных соединений (z-оценка=34, 22 транскрипта);

4) нарушения развития, наследственные заболевания, метаболические расстройства (z-оценка=34, 23 транскрипта).

Обсуждение

Генетические причины, обуславливающие определенный фенотип заболевания, могут отличаться у различных индивидуумов, при этом наиболее существенные отличия наблюдаются при сравнении различных популяций [17]. Ранее мы показали, что степень злокачественности полиморфизмов ДНК в наследственном раке молочной железы, ассоциированном с генами BRCA, отличается в различных популяциях [18]. Имеющиеся результаты высокопроизводительного секвенирования и исследования экспрессии мРНК позволяют сделать вывод о том, что светлоклеточная почечно-клеточная карцинома относится к таким заболеваниям [19]. Показано, что фактор транскрипции VHL играет существенную роль в возникновении и развитии почечно-клеточной карциномы [9]. О его отсутствии либо инактивации говорит ряд работ, посвященных исследованию

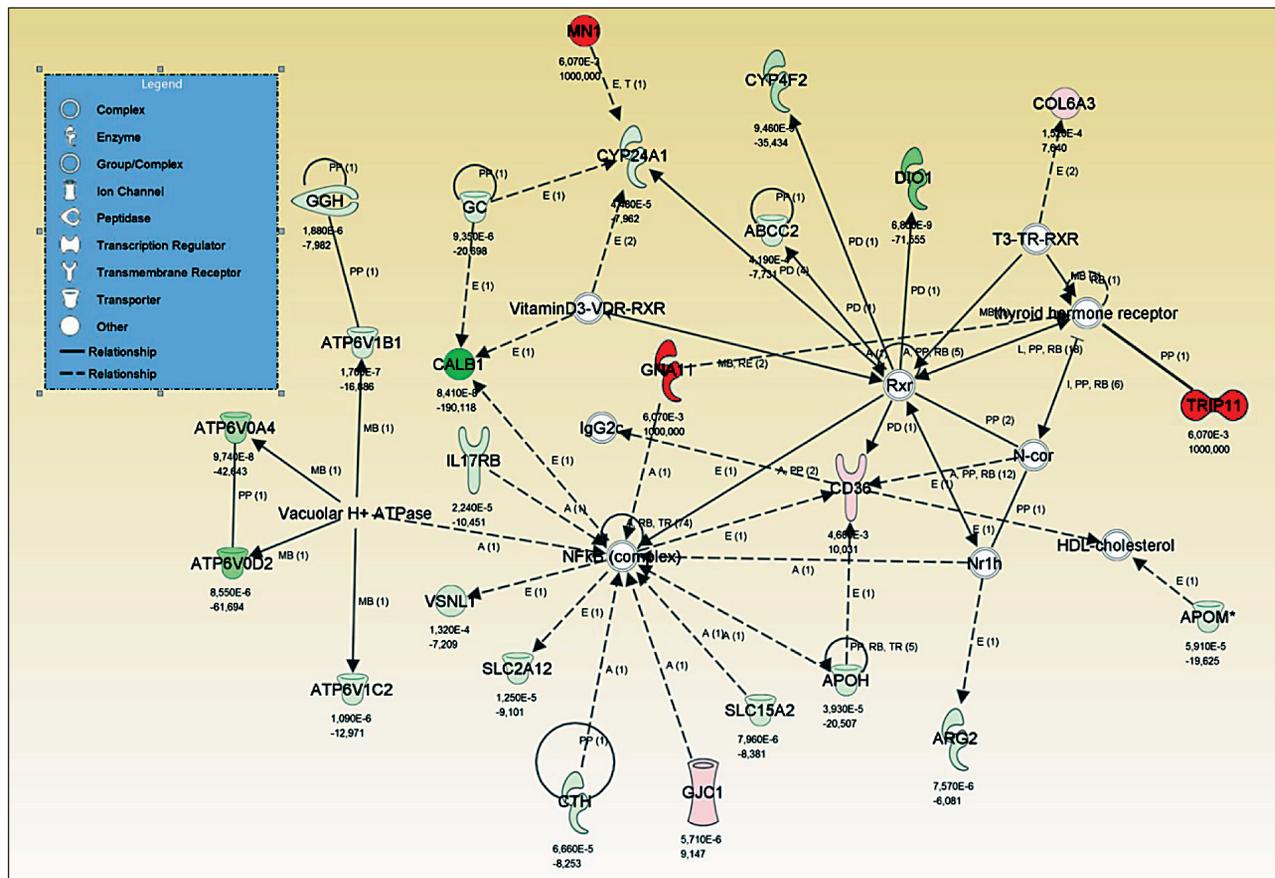


Рис. 2. Регуляция изменения экспрессии при ПКК комплексом NFκB

ПКК, что также подтверждается наблюдениями настоящего исследования. Тем не менее прочие полиморфизмы ДНК, составляющие уникальный мутационный ландшафт ПКК, существенно отличаются в европейских, американских и японских популяциях [7, 19]. Результаты настоящего исследования говорят о том, что мутационный ландшафт при ПКК у вышеупомянутых популяций также отличается от мутационного ландшафта в российских популяциях.

Комплекс NFκβ регулирует изменения экспрессии при ПКК

NFκβ является комплексным ядерным фактором транскрипции, играющим ключевую роль в регуляции индукции апоптоза, пролиферации, клеточной смерти, транскрипции, дифференциации клеток и активации клеточного роста [20]. Ранее было постулировано, что NFκβ может быть терапевтической мишенью при ПКК, однако экспериментально это не было подтверждено [13]. В соответствии с нашими данными, члены комплекса NFκβ не несут каких-либо мутаций и не меняют уровни экспрессии. Тем не менее генная сеть (рис. 2) показывает, что данный комплекс является одним из основных

регуляторов наблюдаемых изменений генной экспрессии. Также у комплекса имеются сигнальные взаимодействия с тремя генами, несущими мутации у пациентов с ПКК. Таким образом, эти наблюдения позволяют сделать вывод о том, что комплекс NFκβ выступает фактором транскрипции, регулирующим наблюдаемые изменения генной экспрессии. Регуляторная активность комплекса может быть обусловлена белок-белковыми взаимодействиями с мутантными генами.

Ген HER2 (ERBB2) несет большое количество мутаций и ассоциирован со значительными изменениями экспрессии

Наши результаты позволяют сделать вывод, что одним из основных регуляторов наблюдаемых изменений экспрессии (рис. 3) является мутантный рецептор HER2 (ERBB2). Белковый продукт этого гена представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая участвует в процессах клеточной пролиферации, роста, апоптоза, трансформации клеток, фосфорилирования белка, инвазии и миграции злокачественных клеток [21]. Он также ассоциирован с раком молочной железы и используется для скрининга и выбора терапии [22].

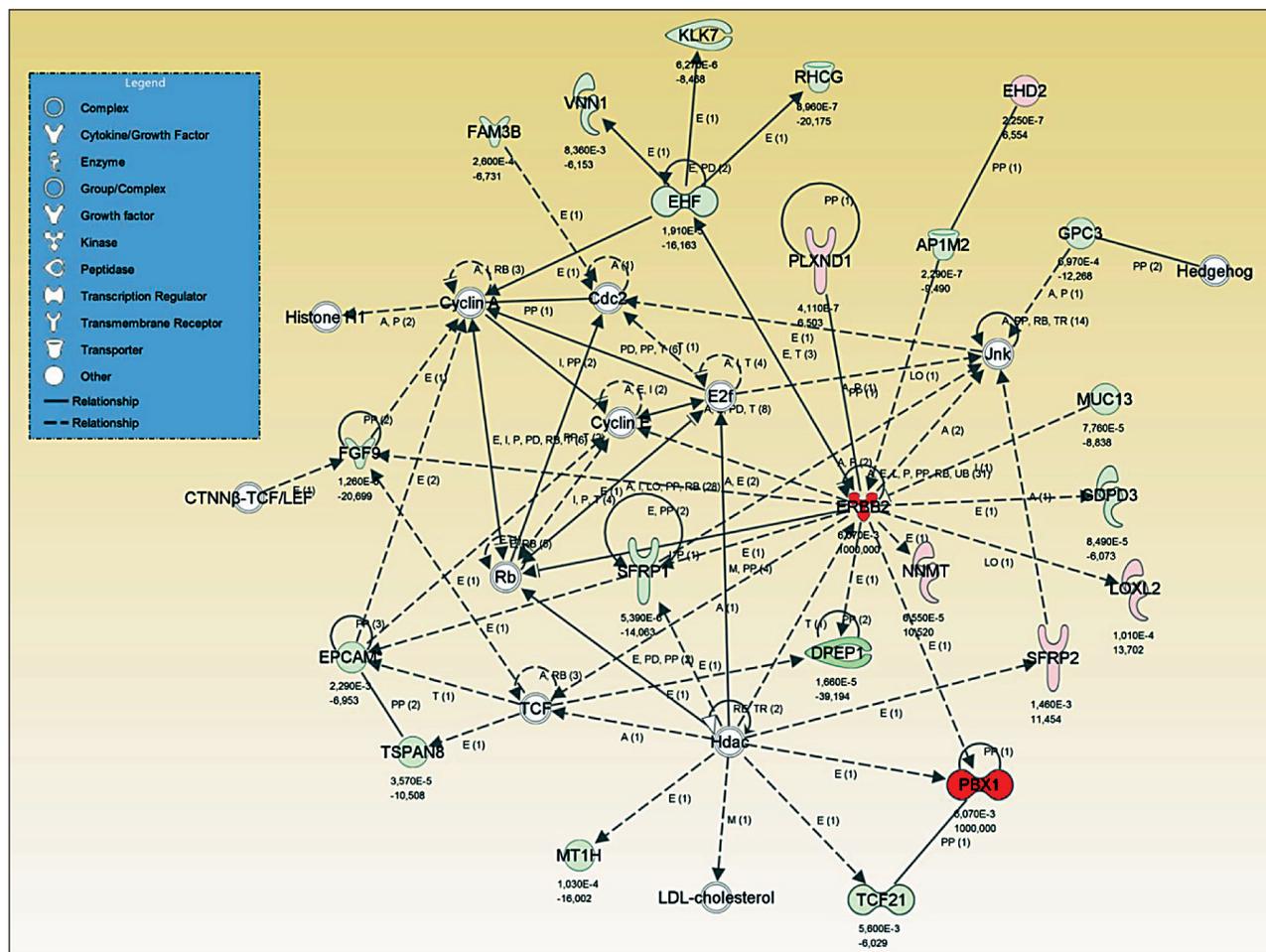


Рис. 3. Мутационный статус гена HER2 (ERBB2) и его взаимосвязь с изменениями экспрессии генов

Мутационный статус этого гена коррелирует с потенциальным прогнозом и влияет на результат лечения [23]. Ранее не было показано, что HER2 играет какую-либо значительную роль в развитии или прогрессировании ПКР.

Высокая частота встречаемости несинонимичных мутаций в гене HER2 среди исследованных нами пациентов (28 % всех пациентов имеют мутации в HER2) позволяет предположить, что его можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень у пациентов с ПКР.

Насколько нам известно, есть только один зарегистрированный случай успешного лечения рака выделительной системы с помощью анти-HER2 препаратов. У пациента мужского пола с метастатической карциномой собирательного протока с большим количеством отдаленных метастазов была обнаружена мутация HER2, подходящая для терапии трастузумабом и лапатинибом. Через две недели лечения наблюдалось значительное уменьшение метастазов и уменьшение размеров основной опухоли [24]. Это позволяет сделать вывод о том, что успешное лечение ПКК может быть проведено с использованием анти-HER2-таргетной терапии.

TP53 является одним из главных факторов транскрипции, регулирующих наблюдаемые изменения экспрессии

Для того чтобы установить факторы транскрипции, обуславливающие наблюдаемые изменения экспрессии, мы произвели анализ факторов транскрипции с использованием системы IPA. Наиболее частой причиной развития ПКК является повышение концентрации факторов, индуцированных гипоксией, происходящее ввиду инактивации гена VHL [25]. Следовательно, VHL должен играть одну из наиболее важных ролей в изменениях транскрипции, происходящих в клетке, выступая в качестве фактора транскрипции.

Однако анализ геномных и транскриптомных данных, проведенный нами, показал, что ген VHL связан с 138 генами с измененной экспрессией из нашего набора данных, в то время как фактор транскрипции TP53 связан с 564 генами (рис. 4). Это наблюдение позволяет сделать вывод, что роль этих двух регуляторов в развитии ПКК в различных популяциях должна быть более тщательно исследована.

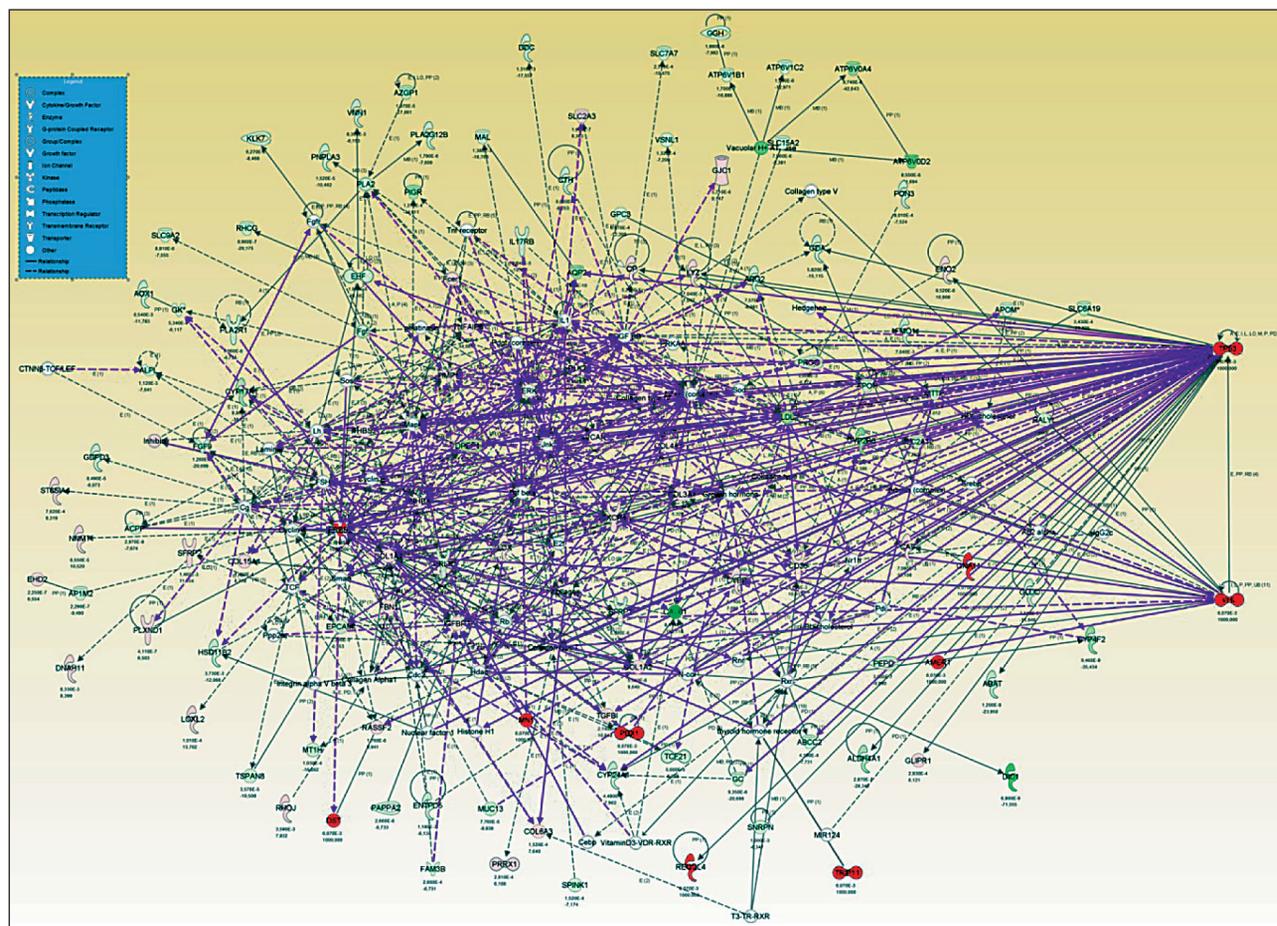


Рис. 4. Регуляция наблюдаемых изменения экспрессии фактором транскрипции TP53

Заключение

Имеющиеся методы анализа изменений профиля экспрессии и их связи с мутациям ДНК не автоматизированы и не подходят для практического клинического применения. Метод интеграции геномных и транскриптомных данных, использованный в этом исследовании, позволил нам определить возможные источники изменений экспрессии мРНК на уровне мутаций ДНК. Ряд полиморфных вариантов ДНК и генов с измененной экспрессией, обнаруженных в этом исследовании, не зарегистрированы в существующих базах данных анно-

тированных мутаций, что позволяет предположить популяционную гетерогенность причин ПКК. Эти варианты ДНК и изменения уровней мРНК могут быть использованы в качестве прогностических биомаркеров почечно-клеточного рака.

Мы предполагаем, что комплексный анализ молекулярных механизмов развития и прогрессирования опухолей с использованием автоматизированных систем анализа может позволить получать важную информацию о взаимосвязях генома и транскриптома и находить новые потенциальные методы лечения опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Bazzi W.M., Sjoberg D.D., Feuerstein M.A., Maschino A., Verma S., Bernstein M., O'Brien M.F., Jang T., Lowrance W., Motzer R.J., Russo P. Long-Term Survival Rates after Resection for Locally Advanced Kidney Cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1989 to 2012 Experience. *J Urol.* 2015 Jun; 193(6): 1911–6. doi: 10.1016/j.juro.2014.12.022.
3. Wu X., Shu X. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Renal Cell Carcinoma.* Tokyo: Springer Japan; 2017: 1–18. doi: 10.1007/978-4-431-55531-5_1.
4. Cheville J.C., Lohse C.M., Zinke H., Weaver A.L., Blute M.L. Comparisons of Outcome and Prognostic Features Among Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(5): 612–624. doi: 10.1097/0000478-200305000-00005.
5. Kume H., Takahashi S., Teramoto S., Isurugi K. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU Int.* 2001; 88(7): 804–804. doi: 10.1046/j.1464-410-X.2001.2505b.x.
6. Choueiri T.K., Je Y., Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer.* 2014 Jan 15; 134(2): 384–96. doi: 10.1002/ijc.28093.
7. Ridge C., Pua B., Madoff D. Epidemiology and Staging of Renal Cell Carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014; 31(01): 003–008. doi:10.1055/s-0033-1363837.
8. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Eur Urol.* 2016 Jul; 70(1): 93–105. doi: 10.1016/j.euro.2016.02.029.
9. Gossage L., Eisen T. Alterations in VHL as potential biomarkers in renal-cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 May; 7(5): 277–88. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.42.
10. Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T., Lopez-Beltran A., Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol.* 2009; 40(1): 10–29. doi: 10.1016/j.humpath.2008.09.009.
11. Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., Smith C.C., Lang M., Reznik E., Bowlby R., Gibb E.A., Akbani R., Beroukhi R., Bottaro D.P., Choueiri T.K., Gibbs R.A., Godwin A.K., Haake S., Hakimi A.A., Henske E.P., Hsieh J.J., Ho T.H., Kanchi R.S., Krishnan B., Kwiatkowski D.J., Lui W., Merino M.J., Mills G.B., Myers J., Nickerson M.L., Reuter V.E., Schmidt L.S., Shelley C.S., Shen H., Shuch B., Signoretti S., Srinivasan R., Tamboli P., Thomas G., Vincent B.G., Vocke C.D., Wheeler D.A., Yang L., Kim W.Y., Robertson A.G.; Cancer Genome Atlas Research Network, Spellman P.T., Rathmell W.K., Linehan W.M. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep.* 2018 Jun 19; 23(12): 3698. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.032.
12. Sato Y., Yoshizato T., Shiraishi Y., Maekawa S., Okuno Y., Kamura T., Shimamura T., Sato-Otsubo A., Nagae G., Suzuki H., Nagata Y., Yoshida K., Kon A., Suzuki Y., Chiba K., Tanaka H., Niida A., Fujimoto A., Tsunoda T., Morikawa T., Maeda D., Kume H., Sugano S., Fukayama M., Aburatani H., Sanada M., Miyano S., Homma Y., Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013 Aug; 45(8): 860–7. doi: 10.1038/ng.2699.
13. Lek M., Karczewski K.J., Minikel E.V., Samocha K.E., Banks E., Fennell T., O'Donnell-Luria A.H., Ware J.S., Hill A.J., Cummings B.B., Tukiainen T., Birnbaum D.P., Kosmicki J.A., Duncan L.E., Estrada K. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016 Aug 18; 536(7616): 285–91. doi: 10.1038/nature19057.
14. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016 Jun 6; 17(1): 122. doi: 10.1186/s13059-016-0974-4.
15. Danecek P., Auton A., Abecasis G., Albers C.A., Banks E., DePris-to M.A., Handsaker R.E., Lunter G., Marth G.T., Sherry S.T., McVean G., Durbin R.; 1000 Genomes Project Analysis Group. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics.* 2011; 27(15): 2156–8. doi: 10.1093/bioinformatics/btr330.
16. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. *Clin Chem.* 2009 Apr; 55(4): 611–22. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
17. Charlesworth B. Population Genetics. *Encyclopedia of Biodiversity.* Elsevier; 2013: 182–198. doi:10.1016/B978-0-12-384719-5.00116-7.
18. Solodskikh S.A., Panevina A.V., Gryaznova M.V., Gureev A.P., Serzhantova O.V., Mikhailov A.A., Maslov A.Y., Popov V.N. Targeted sequencing to discover germline variants in the BRCA1 and BRCA2 genes in a Russian population and their association with breast cancer risk. *Mutat Res.* 2019 Jan; 813: 51–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2018.12.005.
19. Brugarolas J. Molecular Genetics of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20; 32(18): 1968–76. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2003.
20. Serasanambati M., Chilakapati S.R. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) in Human Diseases-A Review. *South Indian J Biol Sci.* 2016; 2(4): 368. doi: 10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443.
21. Iqbal N., Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014; 2014: 852748. doi: 10.1155/2014/852748.
22. Krishnamurti U., Silverman J.F. HER2 in Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2014 Mar; 21(2): 100–7. doi: 10.1097/PAP.0000000000000015.
23. Kümler I., Tuxen M.K., Nielsen D.L. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014 Mar; 40(2): 259–70. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.002.
24. Bronchud M.H., Castillo S., Escrivá de Romani S., Mourello S., Fernández A., Baena C., Murillo J., Julia J.C., Esquiús J., Romero R., Andreu X. HER2 Blockade in Metastatic Collecting Duct Carcinoma (CDC) of the Kidney: A Case Report. *Onkologie.* 2012; 35(12): 776–9. doi: 10.1159/000345041.
25. Shen C., Kaelin W.G. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013 Feb; 23(1): 18–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.06.001.

Поступила/Received 16.04.19
Принята в печать/Accepted 24.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодских Сергей Алексеевич, младший научный сотрудник кафедры генетики, цитологии и биоинженерии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Россия). E-mail: s.solodskih@gmail.com. SPIN-код: 5833-6368. ORCID: 0000-0003-3761-6776.

Паневина Анна Викторовна, лаборант, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Россия). SPIN-код: 2356-2166. ORCID: 0000-0002-4721-3447.

Новикова Анастасия Геннадьевна, студент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Россия).

Дворецкая Юлия Дмитриевна, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Россия). SPIN-код: 1490-1600. ORCID: 0000-0002-5820-1804.

Грязнова Мария Владимировна, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (г. Воронеж, Россия). ORCID: 0000-0003-2076-3868.

Старков Анатолий Анатольевич, PhD, профессор, колледж Уэилл Медикал Корнеллского университета (г. Нью-Йорк, США). AuthorID (РИНЦ): 81262. ORCID: 0000-0002-1334-4828.

Маслов Александр Юрьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», профессор Медицинского колледжа им. Альберта Эйнштейна (г. Воронеж, Россия). SPIN-код: 9137-3622. AuthorID (РИНЦ): 746138.

Михайлов Андрей Анатольевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» (г. Воронеж, Россия).

Хинопулос Кростос, PhD, профессор Университета Земмельвайса (г. Будапешт, Венгрия). Author ID (Scopus): 6602951392. ORCID: 0000-0003-0183-4149.

Попов Василий Николаевич, доктор биологических наук, заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»; ректор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий» (г. Воронеж, Россия). SPIN-код: 7257-5052. AuthorID (РИНЦ): 88213. ORCID: 0000-0003-1294-8686.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 14.586.21.0062 (уникальный идентификатор договора RFMEFI58618X0062) (В.Н. Попов).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey A. Solodskikh, Junior Researcher, Voronezh State University (Voronezh, Russia). E-mail: s.solodskikh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3761-6776.

Anna V. Panevina, laboratory assistant, Voronezh State University (Voronezh, Russia). ORCID: 0000-0002-4721-3447.

Anastasia G. Novikova, student, Voronezh State University (Voronezh, Russia).

Julia D. Dvoretzkaya, Voronezh State University (Voronezh, Russia). ORCID: 0000-0002-5820-1804.

Maria V. Gryaznova, Voronezh State University (Voronezh, Russia). ORCID: 0000-0003-2076-3868.

Anatoly A. Starkov, PhD, Professor, Cornell University Weill Medical College (New York, USA). ORCID: 0000-0002-1334-4828.

Alexandr Yu. Maslov, PhD, Senior Researcher, Voronezh State University, Professor of College of Medicine Albert Einstein (Voronezh, Russia).

Andrey A. Mikhailov, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Voronezh Regional Clinical Oncology Center (Voronezh, Russia).

Kristos Khinolupos, PhD, Professor, Semmelweis University (Budapest, Hungary). ORCID: 0000-0003-0183-4149.

Vasily N. Popov, DSc, Head of the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University (Voronezh, Russia).

Funding

This study was financially supported by the grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation 14.586.21.0062 (unique contract identifier RFMEFI58618X0062) (V.N. Popov).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Селякова М.С., Агеева Т.А., Савченко С.В. Взаимотношение экспрессии металлопротеиназ и TIMP1 с выраженностью воспалительной инфильтрации в шейке матки у женщин разных возрастных групп при интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.

For citation: Seliakova M.S., Ageeva T.A., Savchenko S.V. Relationship between metalloproteinase and TIMP1 expression and intensity of cervical inflammatory reaction in women of different age groups with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.

ВЗАИМОТНОШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И TIMP1 С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ В ШЕЙКЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ И МИКРОИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЕ

М.С. Селякова, Т.А. Агеева, С.В. Савченко

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

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить экспрессию металлопротеиназ и TIMP1, а также особенности воспалительной реакции в строме шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме у пациенток различных возрастных групп. **Материал и методы.** Проведены морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов шейки матки с цервикальной эпителиальной неоплазией (CINI–III) и микроинвазивной карциномой пациенток двух возрастных групп: 1-я группа (n=95) – пациентки раннего репродуктивного возраста 18–35 лет (средний возраст – 28,5 ± 0,58 года), 2-я группа (n=85) – женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста 49–65 лет (средний возраст – 55,4 ± 0,98 года). **Результаты.** Показано, что в обеих возрастных группах женщин объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата нарастала вплоть до микроинвазивной карциномы, и у женщин молодого возраста этот показатель был достоверно выше. Установлено нарастание экспрессии металлопротеиназ-2, -3, -7, -9 с прогрессированием диспластических изменений в обеих возрастных группах, и данный показатель также был выше у молодых женщин в каждой подгруппе. Экспрессия TIMP1 была выше у пациенток старшего возраста и нарастала с прогрессированием патологических изменений. **Заключение.** У молодых женщин выраженный и активный воспалительный процесс в строме шейки матки способствует высокому клеточному потенциалу для синтеза металлопротеиназ. Более высокий уровень экспрессии TIMP1 у женщин старшего возраста может являться одним из факторов, способствующих снижению синтеза металлопротеиназ.

Ключевые слова: шейка матки, CIN, микроинвазивная карцинома, воспалительная клеточная инфильтрация, металлопротеиназы, TIMP1.

RELATIONSHIP BETWEEN METALLOPROTEINASE AND TIMP1 EXPRESSION AND INTENSITY OF CERVICAL INFLAMMATORY REACTION IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND MICROINVASIVE CARCINOMA

M.S. Seliakova, T.A. Ageeva, S.V. Savchenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

52, Krasny Prospect, 52630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

Abstract

Objective: to study the relationship between metalloproteinases and expression TIMP1 expression and intensity of inflammatory response in the cervical stroma of women with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. **Material and Methods.** Morphological, morphometric and immunohistochemical examination of cervical biopsies in patients with cervical epithelial neoplasia (CIN–III) and microinvasive carcinoma was carried out. All patients were divided into two age groups: group 1 consisted of 95 patients of early reproductive age ranged from 18 to 35 years (mean age 28.5 ± 0.58 years) and group 2 consisted of 85 perimenopausal and menopausal patients aged 49 to 65 (mean age 55.4 ± 0.98 years). **Results.** In women of both age groups, the density of inflammatory cell infiltrate was shown to increase, being significantly higher in women of group 1 than in women of group 2. The increase in the expression level of metalloproteinases-2, -3, -7, and -9 with dysplasia progression was observed in women of both age groups, being also higher in group 1 women. The TIMP1 expression level was higher in group 2 women and increased with disease progression. **Conclusion.** In young women, pronounced and active inflammation in the cervical stroma contributes to a high potential for metalloproteinase synthesis. A higher level of TIMP1 expression in perimenopausal and menopausal women may be one of the factors contributing to a decrease in the metalloproteinase synthesis in these women.

Key words: cervix, CIN, microinvasive carcinoma, inflammatory cell infiltration, metalloproteinases, TIMP1.

Введение

Частота встречаемости инвазивного рака шейки матки (РШМ) остается достаточно высокой, несмотря на то, что данной проблеме уделяется повышенное внимание со стороны гинекологов, онкологов, патоморфологов, а для обследования и ведения пациенток разработаны алгоритмы, направленные на раннее выявление диспластических предопухолевых изменений (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN) и предотвращение развития опухоли.

В развитии дисплазии и РШМ играют роль различные этиологические факторы, в том числе инфекционные агенты, передаваемые половым путем, физические и химические факторы. На все повреждающие факторы возникает воспалительный ответ в шейке матки, сопровождающийся образованием клеточной инфильтрации разной степени выраженности, что может способствовать запуску механизмов инициации канцерогенеза, опухолевой прогрессии, ангиогенезу, опухолевой инвазии [1].

В настоящее время в онкоморфологии уделяется большое внимание изучению молекулярных маркеров опухолевой прогрессии, в том числе активно изучается роль матриксных металлопротеиназ (MMPs) [1–3], способных деградировать коллаген IV типа (основной компонент базальной мембраны) и другие компоненты внеклеточного матрикса [4, 5]. Также они обладают множеством других функций, в том числе способствуя пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, могут играть роль в апоптозе, ангиогенезе, иммунном ответе, модулировать различные клеточные и сигнальные пути, играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, способствуют разобщению межклеточных соединений [1, 6–9].

Регуляция MMPs осуществляется на нескольких уровнях, в том числе с помощью противодействующих им тканевых ингибиторов матриксных

металлопротеиназ (TIMP) [10]. Известно, что MMPs продуцируются многими клетками: фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, дермальными фибробластами, лейкоцитами, эндотелиальными клетками [11, 12], что определяет необходимость оценки их роли в условиях сочетания предопухолевых (диспластических) изменений и воспалительно-клеточной реакции, а также их баланс/дисбаланс с TIMP. Кроме того, на экспрессию MMPs могут оказывать влияние половые гормоны [2, 13], что актуально в рассмотрении особенностей экспрессии MMP и TIMP в разных возрастных группах женщин, имеющих CIN и микрокарциному ШМ, поскольку научных исследований, посвященных данному аспекту, не встречено.

Цель исследования – изучить экспрессию MMPs и TIMP1, а также патоморфологические особенности воспалительной реакции в строме шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме у пациенток различных возрастных групп.

Материал и методы

Проведены морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов шейки матки с диспластическими изменениями и микроинвазивной карциномой пациенток двух возрастных групп: 1-я группа (n=95) – пациентки раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет (средний возраст – $28,5 \pm 0,58$ года), 2-я группа (n=85) – женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста – от 49 до 65 лет (средний возраст – $55,4 \pm 0,98$ года). Каждая из вышеуказанных возрастных групп была разделена на подгруппы: пациентки с CIN1, CIN2, CIN3 и пациентки с микроинвазивной карциномой (глубина инвазии до 3 мм).

Проводили микроскопическую оценку гистологических препаратов, приготовленных по стан-

дартной методике, окрашенных гематоксилином и эозином. При оценке изменений в шейке матки диагноз CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномы формулировали в соответствии с общепринятыми морфологическими критериями оценки многослойного плоского эпителия и стромы [14, 15]. Исследовали объемную плотность (Vv) и клеточный состав воспалительной инфильтрации (%) в строме шейки матки.

Методом иммуногистохимии оценивали уровень экспрессии представителей семейства MMPs: MMP-2, -3, -7 и -9 с помощью антител: Anti-MMP-2 antibody – (клон 4D3, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-MMP-3 antibody – (клон EP1186Y, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-MMP-7 antibody – (клон EP17888-101, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-human MMP-9 antibody (клон EP127, rabbit monoclonal, EPITOMICS an abcam company, USA). Проводили оценку экспрессии универсального тканевого ингибитора металлопротеиназ – TIMP-1 (TIMP-1 antibody – (клон 102D1, mouse monoclonal, «GeneTex», USA). Иммуноморфологическое окрашивание выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [16] в аппарате Autostainer Link 48. Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, «DAKO» Дания). Последним этапом докрасивали ядра клеток гематоксилином.

При исследовании препаратов, окрашенных антителами, оценивали позитивное цитоплазматическое окрашивание клеток стромы и воспалительного инфильтрата, рассчитывали индекс мечения соответствующего маркера как отношение числа позитивно окрашенных клеток на 100 клеток (%).

Достоверность различий сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

При оценке воспалительных изменений в строме шейки матки выявлено, что объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата у женщин репродуктивного возраста (1-я возрастная группа) при всех степенях диспластических изменений и с микроинвазивной карциномой была достоверно выше, чем у женщин 2-й группы, и увеличивалась с нарастанием CIN вплоть до микроинвазивной карциномы (рис. 1).

У пациенток пострепродуктивного возраста этот показатель также увеличивался при нарастании степени CIN до микроинвазивной карциномы, но был достоверно ниже, чем у молодых женщин, – в 2; 2,1; 2,2 и 1,4 раза соответственно. Более значительная выраженность перифокальной воспалительной реакции у молодых женщин, вероятно, обусловлена более частым наличием инфекционных агентов, так как они являются

группой сексуально активного населения [17], а также с более активными иммунными реакциями, регулируемые стероидными гормонами, в то время как у пациенток старшей возрастной группы имеет место противоположная картина (рис. 1), и это может быть связано со снижением гормональной насыщенности ткани.

Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата выявил, что у женщин обеих групп при всех степенях CIN и при микроинвазивной карциноме при примерно одинаковом содержании макрофагов наибольшую долю составили лимфоидные клетки (лимфоциты и плазмциты) (табл. 1), содержание которых в сумме было около 40 % от всех клеток у женщин обеих возрастных групп. При этом установлено, что содержание лимфоцитов значительно не различалось во всех подгруппах, а доля плазматических клеток варьировала. У пациенток обеих групп нарастание степени CIN сопровождалось поступательным увеличением доли плазматических клеток, однако в целом этот показатель у женщин старшей возрастной группы был ниже, чем в 1-й группе. В составе воспалительной инфильтрации содержание нейтрофилов и эозинофилов было невысоким в обеих группах, однако в целом суммарно доля этих клеток у пациенток репродуктивного возраста была выше во всех подгруппах (табл. 1).

Обращает внимание, что максимальные различия показателей были при CIN3 и микроинвазивной карциноме, когда у женщин 1-й группы суммарное содержание нейтрофилов и эозинофилов достигло максимальных значений – 20,1 и 14,4 %, а у пациенток 2-й группы было ниже – 3,1 и 6,01 % соответственно. Отмеченная тенденция свидетельствует о большей активности перифокальной воспалительной реакции в строме шейки матки в более молодом возрасте, что согласуется с рядом исследований.

Доля фибробластов из общего состава клеток инфильтрата, напротив, была выше при всех сте-

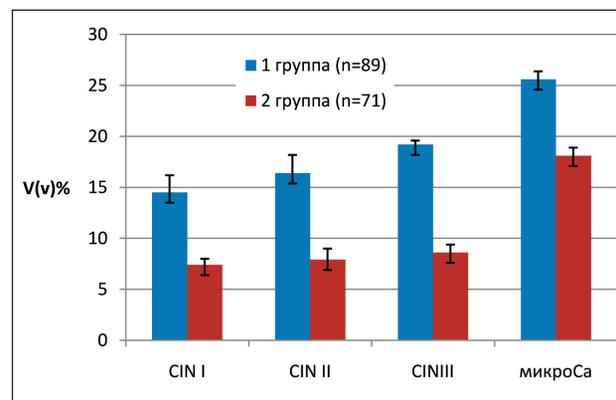


Рис. 1. Соотношение величин объемных плотностей воспалительной клеточной инфильтрации в группе женщин моложе 35 лет и старше 49 лет с CIN разной степени выраженности и с микроинвазивной карциномой

Таблица 1

Сравнительная характеристика результатов морфометрического исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата в группах женщин разных возрастов с CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномой

Показатель	Молодые женщины (1-я группа) (n=89)				Женщины старшего возраста (2-я группа) (n=71)			
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	Микроинвазивная карцинома (n=20)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)	Микроинвазивная карцинома (n=14)
Лимфоциты	29,7 ± 0,9*	27,8 ± 1*	24,5 ± 0,6	24,6 ± 0,7*	28,5 ± 1,1*	25,3 ± 1,5*	24,5 ± 1,5	35,9 ± 0,5*
Макрофаги	26,3 ± 1*	28,9 ± 1*	22 ± 0,5*	23,6 ± 0,8*	24,3 ± 0,9*	20,9 ± 1*	30 ± 1,1*	18,2 ± 0,5*
Нейтрофилы	3,9 ± 0,4*	3,3 ± 0,4	14 ± 0,5*	2,6 ± 0,3*	3,1 ± 0,3*	3,01 ± 0,5	1,3 ± 0,2*	1,01 ± 0,2*
Эозинофилы	4 ± 0,6*	2,9 ± 0,5	5,7 ± 0,4*	11,8 ± 0,4*	1,3 ± 0,3*	2,5 ± 0,4	1,8 ± 0,5*	5 ± 0,5*
Плазмциты	11 ± 0,8	12,4 ± 0,7	19 ± 0,5*	24 ± 0,8*	9 ± 0,5	11,6 ± 0,8	7,8 ± 0,5*	14,1 ± 0,8*
Фибробласты	24,9 ± 1,3*	24 ± 1,8*	13,5 ± 1*	13,4 ± 0,5*	33,5 ± 1,4*	37 ± 1,8*	34 ± 1,6*	25,9 ± 0,9*

Примечание: * – значимость различий средних величин рассматриваемых параметров между сравниваемыми значениями в 1-й и 2-й группах по критерию Стьюдента (p<0,05).

пенях CIN и при микроинвазивной карциноме у пациенток 2-й группы – в 1,3, 1,5, 2,5 и 1,9 раза соответственно, что указывает на более активные процессы фибротизации у женщин старшего возраста.

При оценке экспрессии MMPs установлено, что в обеих группах пациенток с нарастанием степени дисплазии, вплоть до микроинвазивной карциномы, увеличивалась экспрессия MMP9 и MMP2 (табл. 2), что, вероятно связано с нарастанием атипии, перестройкой эпителия и биохимическими изменениями прилежащей стромы, которая начинает продуцировать различные ростовые факторы, такие как эпидермальный ростовой фактор, сосудистый ростовой фактор, а они, в свою очередь, индуцируют экспрессию MMPs. Также установлено, что у молодых женщин уровень экспрессии MMP9 был достоверно выше во всех подгруппах от CIN I до микроинвазивной карциномы – в 4,7; 2,0; 1,5 и в 1,3 раза соответственно (рис. 2) в сравнении с женщинами пострепродуктивного возраста (рис. 3). Наряду с этим у женщин первой возрастной группы экспрессия MMP2 также была достоверно выше начиная с CIN2 и до микроинвазивной карциномы – в 5; 1,2 и в 1,5 раза соответственно.

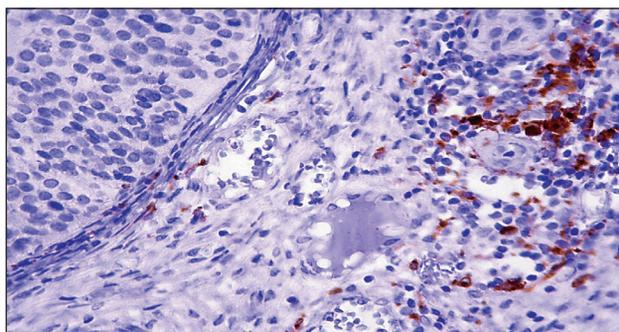


Рис. 2. Микрофото. Индекс мечения экспрессии MMP9 клетками воспалительного инфильтрата в строме шейки матки с микроинвазивной карциномой у женщины репродуктивного возраста, ×200

При этом установлено, что MMP7 экспрессировалась в самых минимальных значениях при всех степенях CIN и при микроинвазивной карциноме у женщин обеих возрастных групп (табл. 2), и этот показатель также увеличивался параллельно с прогрессированием степени дисплазии как у молодых женщин, так и у женщин пострепродуктивного возраста, не имея достоверных различий между группами.

Известно, что MMP3 может оказывать влияние на экспрессию MMP9 и MMP7, способствуя их активации. В настоящем исследовании установлено, что экспрессия MMP3 в строме шейки матки повышалась с нарастанием диспластических изменений в многослойном плоском эпителии в обеих возрастных группах. И на фоне нарастания этого показателя в обеих группах выявлено достоверно более значимое увеличение экспрессии MMP3 у женщин молодого возраста при всех степенях диспластических изменений – в 1,7; 2,0 и в 1,7 раза соответственно, однако при микроинвазивной карциноме этот показатель достоверно не различался в обеих возрастных группах (табл. 2).

Любой из белков семейства TIMP поддерживает разные про-MMP в неактивном состоянии

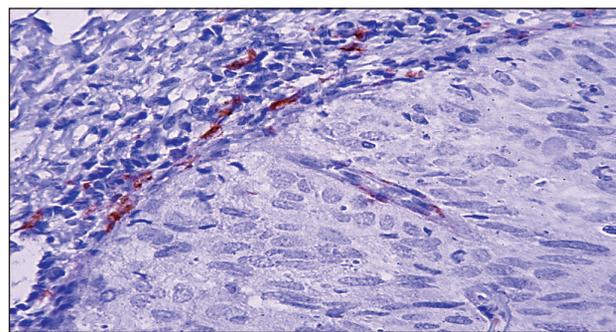


Рис. 3. Микрофото. Индекс мечения экспрессии MMP9 клетками воспалительного инфильтрата в шейке матки с микроинвазивной карциномой у женщины перименопаузального возрастного периода, ×400

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов иммуногистохимического исследования (индекс мечения) экспрессии матричных металлопротеиназ и TIMP1 в группах женщин различных возрастных периодов с CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномой

Показатель	Молодые женщины (1-я группа) (n=89)				Женщины старшего возраста (2-я группа) (n=71)			
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	Микроинвазивная карцинома (n=20)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)	Микроинвазивная карцинома (n=14)
MMP2	2,1 ± 0,4	20,3 ± 0,8*	23,2 ± 0,4*	31,5 ± 1,7*	2,0 ± 0,3	4 ± 1*	18,7 ± 1,4*	20,3 ± 1,3*
MMP3	16,2 ± 0,5*	18,4 ± 0,8*	19,5 ± 1,1*	23,03 ± 1*	9,3 ± 0,8*	9,6 ± 1*	11,4 ± 1*	20,5 ± 0,8*
MMP7	0,07 ± 0,01*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,04	1,3 ± 0,2	0,03 ± 0,01*	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,1	1,13 ± 0,4
MMP9	10,5 ± 2*	13,7 ± 0,5*	15,4 ± 1,2*	18,3 ± 1,3*	2,2 ± 0,4*	6,4 ± 1*	10,4 ± 1,4*	13,8 ± 1,3*
TIMP1	2,6 ± 0,08*	0,5 ± 0,01	0,4 ± 0,02*	0,04 ± 0,01*	0,1 ± 0,06*	0,4 ± 0,1	1,5 ± 0,3*	1,7 ± 0,4*

Примечание: * – значимость различий средних величин рассматриваемых параметров между сравниваемыми значениями в 1-й и 2-й группах по критерию Стьюдента (p<0,05).

[18] и считается, что нарушение баланса между ферментом и его ингибитором может приводить к активности MMPs [19]. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста уровень экспрессии универсальной TIMP1 в клетках стромы и воспалительного инфильтрата снижался с нарастанием дисплазии. Так, данный показатель снизился примерно в 5 раз – с 2,6 % при CIN1 до 0,4 % при CIN3 (рис. 4) – и достигал минимальных значений при микроинвазивной карциноме, уменьшившись в 60 раз (встречались крайне редкие единичные позитивно окрашенные клетки). Напротив, у женщин пострепродуктивного возраста этот показатель от CIN1 до микроинвазивной карциномы увеличился в 17 раз – достигнув значения 1,7 % (рис. 5).

Обсуждение

Как известно, MMP могут синтезироваться клетками воспаления, в исследовании получено, что доля лимфоцитов в составе воспалительного инфильтрата в шейке матки была выше в соотношении с другими клетками у женщин всех подгрупп, при этом именно лимфоциты продуцируют воспалительные цитокины, которые стимулируют продукцию MMP [20]. В строме шейки матки в обеих возрастных группах с нарастанием степени

дисплазии вплоть до микроинвазивной карциномы нарастала объемная плотность воспалительного инфильтрата, при этом у молодых женщин воспалительный процесс был более выражен и активен, в сравнении с женщинами пострепродуктивного возраста, а, следовательно, они имели и более высокий клеточный потенциал для синтеза MMPs.

Кроме того, установлено достоверное нарастание экспрессии MMPs с прогрессированием диспластических изменений в обеих возрастных группах, и данный показатель также был достоверно выше у молодых женщин в каждой подгруппе, что, видимо, ассоциировано с более выраженным и активным воспалительным процессом в строме шейки матки у них.

Иммунная воспалительная инфильтрация в шейке матки играет роль защитной реакции в условиях HPV-инфекции и одновременно является проявлением противоопухолевого иммунитета в условиях появления атипичных клеток в процессе прогрессирования дисплазии. Но наряду с защитными механизмами воспаление может оказывать проинвазивный эффект, индуцируя расщепление внеклеточного матрикса металлопротеиназами [6, 8]. Кроме того, необходимо учитывать, что у женщин молодого возраста гормональная насы-

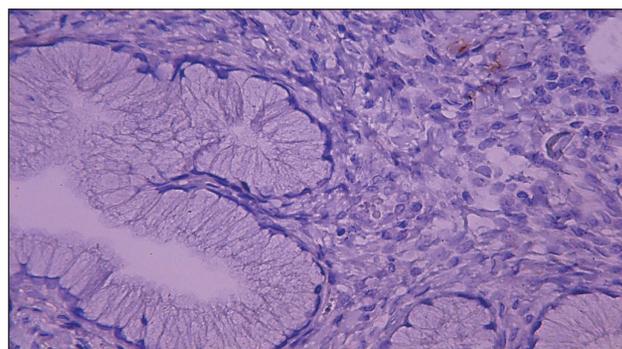


Рис. 4. Микрофото. Индекс мечения экспрессии TIMP1 клетками воспаления в строме шейки матки у женщин репродуктивного возраста, ×400

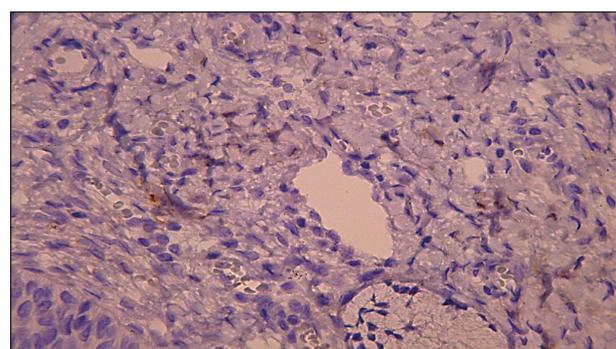


Рис. 5. Микрофото. Индекс мечения экспрессии TIMP1 клетками воспаления в строме шейки матки у женщины перименопаузального возрастного периода, ×400

ценность тканей значительно выше, что в совокупности с более высокой инфекционной нагрузкой [13] обуславливает более выраженные и активные иммунные реакции, что и способствует более высокому уровню синтеза MMPs.

TIMP1 является универсальным ингибитором MMPs [21, 22], в частности, MMP9, находясь в связанном состоянии с TIMP1, является неактивной, но при воздействии MMP3 эта связь нарушается, активируя ее синтез. В настоящем исследовании установлено, что экспрессия TIMP1 была достоверно выше у пациенток старшего возраста и нарастала с прогрессированием патологических изменений, а у женщин репродуктивного возраста отмечены противоположные результаты. Соответственно, более высокий уровень экспрессии TIMP1 у женщин старшего возраста может являться одним из факторов, способствующих более низкой экспрессии синтеза MMPs у них. Возможно, когда уровень MMPs превышает некое «пороговое» значение, происходит снижение экспрессии TIMP1, и это, вероятно, связано с тем, что он расходуется и

перестает синтезироваться в нужном количестве у женщин молодого возраста, таким образом, способствуя деградации внеклеточного матрикса металлопротеиназами, проявляя их проинвазивный потенциал. Поэтому большая выраженность воспалительных реакций у молодых женщин – прогностически плохой признак, ассоциированный с облегчением инвазии при интраэпителиальной неоплазии и вероятно более быстрого метастазирования у женщин с инвазивной карциномой. Данные результаты подтверждаются рядом исследований, которые подчеркивают более высокую заболеваемость РШМ у молодых женщин и более агрессивное течение заболевания у них [23].

Заключение

Таким образом, выявление уровня экспрессии MMPs и их соотношения с TIMP1 – важный дополнительный критерий оценки прогноза прогрессирования интраэпителиальной неоплазии в шейке матки у женщин разных возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Farina A.R., Mackay A.R. Gelatinase B/MMP-9 in tumor pathogenesis and progression. *Cancers (Basel)*. 2014 Jan 27; 6(1): 240–96. doi: 10.3390/cancers6010240.
2. Vandooren J., van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B/MMP-9): The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 May-Jun; 48(3): 222–72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819.
3. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millan S., Sanchez-Corona J. The rennin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015 Jun; 16(2): 227–33. doi: 10.1177/1470320313496858.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(5): 16–27. [Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 68(5): 16–27. (in Russian)].
5. Shuman Moss L.A., Jensen-Taubman S., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol*. 2012; 181(6): 1895–1899. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.044.
6. Liu D., Guo H., Li Y., Xu X., Yang K., Bai Y. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31251. doi: 10.1371/journal.pone.0031251.
7. Liu H., Huang P.Y., Tang L.Q., Chen Q.Y., Zhang Y., Zhang L., Guo L., Luo D.H., Mo H.Y., Xiang Y.Q., Qiu F., Sun R., Chen M.Y., Hua Y.J., Lv X., Wang L., Zhao C., Guo X., Cao K.J., Qian C.N., Hong M.H., Mai H.Q. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 and survival in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Med Oncol*. 2013 Dec; 30(4): 685. doi: 10.1007/s12032-013-0685-6.
8. Rao V.H., Kansal V., Stoupa S., Agrawal D.K. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cell. *Physiol Rep*. 2014 Feb 10; 2(2): e00224. doi: 10.1002/phy2.224. doi: 10.1002/phy2.224.
9. Jiang Y.N., Yan H.Q., Huang X.B., Wang Y.N., Li Q., Gao F.G. Interleukin 6 triggered ataxia-telangiectasia mutated activation facilitates lung cancer metastasis via MMP-3/MMP-13 up-regulation. *Oncotarget*. 2015 Dec 1; 6(38): 40719–33. doi: 10.18632/oncotarget.5825.
10. Olszewska E., Matulka M., Mroczko B., Pryczynicz A., Kemona A., Szmitkowski M., Mierzwiński J., Pietrewicz T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in cholesteatoma. *Histol Histopathol*. 2016 Mar; 31(3): 307–15. doi: 10.14670/HH-11-677.
11. Mittal R., Patel A.P., Debs L.H., Nguyen D., Patel K., Grati M., Mittal J., Yan D., Chapagain P., Liu X.Z. Intricate Functions of Matrix

Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. *J Cell Physiol*. 2016 Dec; 231(12): 2599–621. doi: 10.1002/jcp.25430.

12. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 928315. doi: 10.1155/2013/928315.

13. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников. *Молекулярная медицина*. 2013; 6: 11–20. [Gershtein E.S., Kushlinsky D.N., Adamyant L.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ovarian cancer clinical course and prognosis. *Molecular medicine*. 2013; 6: 11–20. (in Russian)].

14. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли шейки матки (руководство для врачей). М., 2012. С. 8–19. [Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Cervical tumors (a guide for doctors). Moscow, 2012. p. 8–19. (in Russian)].

15. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014: 172–176.

16. Dabbs D.G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. 2010. 941: 167–169.

17. Красноярский В.И., Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М., Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек подростков в Московской области. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 5: 46–49. [Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Belaia Iu.M., Shipulina O.Iu., Mikheeva I.V., Serova O.F., Mel'nik T.N. Human papillomavirus infection rates among female adolescents in the Moscow Region. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010; 5: 46–49. (in Russian)].

18. Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Чанг В.Л. Рак желудка: молекулярно-биологические особенности. *Вестник ТГУ*. 2014; 19(3): 95769. [Korotkova E.A., Ivannikov A.A., Ognrubov N.A., Gershtein E.S., Chang V.L. Stomach cancer: molecular biological features. *Tambov University Reports. Series Natural and Technical Sciences*. 2014; 19(3): 957–69. (in Russian)].

19. Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Капустин С.И. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкеогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии*. 2011; 57(3): 286–94. [Lesnichenko I.F., Gritsaev S.V., Kapustin S.I. Matrix metalloproteinases: characterization, role in leukogenesis and prognostic value. *Problems in Oncology*. 2011; 57(3): 286–94. (in Russian)].

20. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009 Jul; 30(7): 1073–81. doi: 10.1093/carcin/bgp127.

21. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 1: 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metallopro-

teinases and inhibitors : clasification, mechanism of action. Journal of obstetrics and women's diseases. 2012; 1: 113–125. (in Russian)].

22. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани // Сибирский онкологический журнал. 2014; 3: 45–50. [Kondakova I.V., Kakurina G.V., Spirina L.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Men'shikov K.Yu. Assessment of extracellular and intracellular proteolysis in pretumor and tumor diseases of the larynx. Siberian Journal of Oncology. 2014; 3: 45–50. (in Russian)].

23. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Альманах клинической медицины. 2015; 37: 105–110. [Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Tamazyan G.V., Gridchik A.L. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. Almanac of Clinical Medicine. 2015; 37: 105–110. (in Russian)].

Поступила/Received 05.06.19
Принята в печать/Accepted 13.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селякова Мария Сергеевна, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9186-4952. AuthorID (РИНЦ): 1021302. ORCID: 0000-0002-9521-2641. Researcher ID (WOS): D-4555-2019. E-mail: mari.selyakova@mail.ru.

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1144-1240. AuthorID (РИНЦ): 98168. ORCID: 0000-0002-9572-0064. Researcher ID (WOS): D-9135-2019.

Савченко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. SPIN-код: 8214-4937. AuthorID (РИНЦ): 690864. ORCID: 0000-0002-8525-5883. Researcher ID (WOS): A-9549-2017.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maria S. Seliakova, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9521-2641. Researcher ID (WOS): D-4555-2019. E-mail: mari.selyakova@mail.ru.

Tatiana A. Ageeva, MD, Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9572-0064. Researcher ID (WOS): D-9135-2019.

Sergey V. Savchenko, MD, Professor, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8525-5883. Researcher ID (WOS): A-9549-2017.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сидоренко Ю.С., Кит О.И., Попов И.А., Шихлярова А.И., Росторгуев Э.Е., Тимошкина Н.Н., Гусарева М.А., Арапова Ю.Ю., Потемкин Д.С., Пушкин А.А., Стасов В.В. Влияние импульсных магнитных полей на экспрессию генов онкосупрессоров в эксперименте на культуре клеток глиобластомы человека Т98G. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 57–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-57-66.

For citation: Sidorenko Yu.S., Kit O.I., Popov I.A., Shikhlyarova A.I., Rostorguev E.E., Timoshkina N.N., Gusareva M.A., Arapova Yu.Yu., Potemkin D.S., Pushkin A.A., Stasov V.V. Effect of pulsed magnetic fields on the expression levels of tumor suppressor genes in human T98G glioblastoma cell line. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 57–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-57-66.

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ОНКОСУПРЕССОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА Т98G

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, И.А. Попов, А.И. Шихлярова, Э.Е. Росторгуев,
Н.Н. Тимошкина, М.А. Гусарева, Ю.Ю. Арапова, Д.С. Потемкин,
А.А. Пушкин, В.В. Стасов

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: Popov_Ivan777@rambler.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить влияние импульсного магнитного поля (ИМП) на экспрессию ключевых генов онкосупрессоров APC, MLN, MGMT клеточной линии глиобластомы человека Т98G. **Материал и методы.** На культуре клеток Т98G проведено воздействие ИМП с параметрами индукции 15 и 300 мТ как самостоятельно, так и в сочетании с воздействием ионизирующего излучения (РОД 10 Гр). Ионизирующее излучение проводилось на аппарате Theratron Equinox фирмы Best Theratronics, где в качестве источника излучения использовался ⁶⁰Со. Источником импульсного магнитного поля служил аппарат «Нейро-МС/Д терапевтический расширенный» компании «Нейрософт». Определение живых/мертвых клеток проводили в счетчике клеток NanoEnTek JuliFI (Корея) с использованием 0,4 % раствора трипанового синего для окраски мертвых клеток. Экстракцию тотальной РНК проводили по протоколу изготовителя Trizol с изменениями: водную фазу сепарировали с реагентом Trizol дважды. Количественное измерение выделенной РНК проводили на флюориметре Qubit 2.0 с использованием набора реактивов с РНК-интеркалирующим красителем Quant-iT RNA Assay Kit (Life Technologies, США). Оценку экспрессии генов MLN, APC, MGMT проводили методом RT-PCR на амплификаторе CFX96 (BioRad, США). Данные анализировали с использованием метода порогового значения цикла (Ct) с нормализацией по экспрессии гена TBP в каждом образце. Относительную экспрессию генетического локуса (Exp) рассчитывали по методу 2-ΔCt. Статистический анализ результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica v10. **Результаты.** Установлено, что через сутки после воздействия ИМП индукцией 15 мТ и 300 мТ отношение уровня экспрессии MGMT к контролю имело значимые различия (p<0,05). Наиболее выраженное снижение транскрипционной активности гена MGMT в клетках глиобластомы отмечалось при ИМП 15 мТ и коррелировало с показателем летальности клеток. Уровень летальности, достигнутый после лучевого воздействия и ИМП 15 мТ, не изменялся, а при сочетании с ИМП 300 мТ снижался с 18,7 до 15 %. **Заключение.** Эффекты снижения транскрипционной активности MGMT в клетках глиобластомы Т98G и способность влияния ИМП как монофактора на их жизнеспособность характеризуют магнитвосприимчивость клеточных механизмов опухоли. При сочетании ИМП с ионизирующим излучением характер их взаимовлияния меняется от индифферентного до антагонистического, что указывает на необходимость подбора и обоснования ключевых биотропных параметров.

Ключевые слова: глиобластома Т98G, импульсное магнитное поле, ионизирующее излучение, экспрессия генов онкосупрессоров.

EFFECT OF PULSED MAGNETIC FIELDS ON THE EXPRESSION LEVELS OF TUMOR SUPPRESSOR GENES IN HUMAN T98G GLYOBLASTOMA CELL LINE

Yu. S. Sidorenko, O.I. Kit, I.A. Popov, A.I. Shikhlyarova, E.E. Rostorguev, N.N. Timoshkina, M.A. Gusareva, Yu.Yu. Arapova, D.S. Potemkin, A.A. Pushkin, V.V. Stasov

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
Russia, 344037, Rostov-on-Don, 14-ya linia, 63. E-mail: Popov_Ivan777@rambler.ru

Abstract

Aim: to study the effect of a pulsed magnetic field (PMF) on the expression of key tumor suppressor genes, such as APC, MLH, and MGMT in human T98G glioblastoma cell line. **Material and Methods.** The PMF with the intensity of 15 and 300 mT was used alone and in combination with ionizing radiation at a single dose of 10 Gy. To perform ionizing radiation, Theratron Equinox ⁶⁰Co unit Best Theratronics Ltd., Ottawa, Canada) was used. The source of the pulsed magnetic field was Neuro-MS / D Therapeutic Advanced device of the Neurosoft company. Live and dead cells were determined in NanoEnTekJuliFI cell counter (Korea) using a 0.4 % trypan blue solution to stain dead cells. Total RNA was extracted according to the protocol of the manufacturer Trizol with changes: the aqueous phase was separated with Trizol reagent twice. The quantitative measurement of the isolated RNA was carried out on a Qubit 2.0 fluorimeter using a kit of reagents with the Quant-iT RNA AssayKit RNA intercalating dye (Life Technologies, USA). The expression of MLH, APC, and MGMT genes was evaluated by RT-PCR using a CFX96 amplifier (BioRad, USA). Data were analyzed using the cycle threshold (Ct) method with normalization for TBP gene expression in each sample. Relative expression of the genetic locus (Exp) was calculated by the 2- Δ Ct method. Statistical analysis of the results was carried out using the Statistica v10 software package. **Results.** One day after exposure to PMF, significant differences in the MGMT expression level compared to the control were found ($p < 0.05$). A significant decrease in the transcriptional activity of the MGMT gene in glioblastoma cells was observed with PMF intensity of 15 mT, and correlated with the cell mortality rate. No changes in the mortality rate were observed after radiation exposure combined with 15 mT PMF. However, the mortality rate decreased from 18.7 % to 15 % after radiation exposure combined with 300 mT PMF. **Conclusion.** The effect of reduction in the transcriptional activity of MGMT in T98G glioblastoma cells and the effect of PMF as a monofactor on their viability characterize the magnetic susceptibility of tumor cell mechanisms. Given the multidirectional nature of the combined interaction of ionizing radiation and PMF, it is necessary to emphasize the importance of choosing and justifying the role of biotopic parameters of PMF in order to exclude a negative effect on the treatment.

Key words: T98G glioblastoma, pulsed magnetic fields, ionizing radiation, expression of tumor suppressor genes.

Ежегодно во всем мире отмечается рост числа новообразований головного мозга. По данным CBTRUS, в 2018 г. в США число вновь выявленных больных с установленным диагнозом глиобластомы составляет 14,7 % от общего количества больных с первичными новообразованиями ЦНС [1]. В Российской Федерации за 2018 г. выявлено 32100 больных с первичными опухолями ЦНС, из них глиобластомы составили 15,6 % [2].

При лечении таких больных отдается предпочтение комплексному подходу, в котором внимание уделено не только этапам хирургического и химиолучевого лечения, но и воздействию на перифокальную зону ложа удаленной опухоли, которая является источником до 80 % всех рецидивов. В связи с этим в мире ведется разработка различных вспомогательных методик, одной из которых является бесконтактная транскраниальная импульсная электромагнитотерапия. В мире

накоплен большой опыт по изучению механизмов влияния постоянного и сверхнизкочастотного переменного электромагнитных полей на рост опухолей и организмы животных и человека [3–9]. За рубежом проведены исследования, которые доказали, что ИМП не только не оказывает стимулирующего влияния на клеточные культуры карциномы легкого (A549), карциномы протоков поджелудочной железы (MiaPaca2), колоректального рака (LDD1), но и увеличивает чувствительность клеток этих культур к ионизирующему излучению [10]. Однако имеющиеся данные относительно влияния импульсных магнитных полей на злокачественные глиальные опухоли головного мозга немногочисленны или практически отсутствуют. Ранее нами были проведены исследования и получены данные об ингибирующем влиянии импульсных магнитных полей на жизнеспособность мультиформных клеток глиобластомы человека линии T98G [11].

Представлялось необходимым дальнейшее изучение механизма такого влияния на уровне молекулярных изменений генетического аппарата клеток глиобластомы.

Изменения экспрессии генов супрессоров опухолевого роста рассматривают как важный механизм онкогенеза. Изменения в ДНК, продуцируемые во время репликации и рекомбинации, восстанавливаются системой репарации неспаренных оснований (MMR), частью которой является *MLH1*. В то же время белковый продукт гена *MGMT* является ключевым элементом системы прямой репарации ДНК. Многофункциональный белок *APC* играет критическую роль во многих клеточных процессах: регуляции деления через контроль Wnt сигнального пути, клеточной адгезии и поляриности, контроле количества хромосом после деления и т. д. Клетки, лишённые функций репарации и/или активности ключевых онкосупрессоров, приобретают мутантный фенотип, который может реализовываться в онкотрансформации. С другой стороны, в ходе лучевой и лекарственной терапии опухолей пониженная активность репарационных систем в злокачественных клетках может играть проонкогенную роль и быть положительным фактором течения заболевания.

Целью исследования было изучение влияния импульсного магнитного поля на экспрессию ключевых генов онкосупрессоров *APC*, *MLH*, *MGMT* в условиях эксперимента на клеточной линии T98G.

Материал и методы

В эксперименте использовали культуру глиобластомы человека T98G. Культивирование клеток T98G проводили в 12-луночной планшете (JetBio-Fil, Китай) при 37 °C в условиях контролируемого 5 % CO₂ и 95 % влажности в инкубаторе CB 150 (Binder, Германия) с использованием среды RPMI-1640 (Биолот, Россия), содержащей 10 % фетальной телячьей сыворотки (Биолот, Россия) и 50 мкг/мл гентамицина (Биолот, Россия).

При достижении 75–80 % уровня конfluence в лунках заменяли питательную среду. Ионизирующее излучение проводили на аппарате TheratronEquinox фирмы BestTheratronics, где в качестве источника излучения использовался ⁶⁰Co. Поле излучения 12×18 см соответствовало параметрам планшета, при этом доза излучения для каждой лунки составила 10 Гр. Воздействие импульсным магнитным полем проводилось с учетом принципов активационной терапии в режимах частот, близких к эндогенным ритмам мозга. Процедуру выполняли на аппарате «Нейро-МС/Д терапевтический расширенный» компании «Нейрософт» в режиме частот F=0,3Hz(5 min.)3,0Hz(1 min.)9,0 Hz (1 min.), t общее = 7 min при различных параметрах индукции – B=300 мТ и 15 мТ. После 3 и 24 ч инкубирования проводили микроскопирова-

Таблица 1

Нуклеотидная последовательность использованных праймеров

Наименование праймера	Последовательность 5'→3'
MLH 1 exp F	CCT ACT TCC AGC AAC CCC AG
MLH 1 exp R	TGC AGT CAT TTC CTT TCG GGA
APC1 exp F	AGTCCCAAGCAACAGAAGCA
APC1 exp R	GACCTTCATTCTGCCGCTCA
MGMT exp F	CGC ACC GTT TGC GAC TTG
MGMT exp R	TGT CCA GTG TGG TGC GTTT
TBP exp F	GTG CCC GAA ACG CCG AA
TBP exp R	GTG GTT CGT GGC TCT CTT ATC C

ние культуры клеток с помощью микроскопа DM IL LED Fluo (Leica, Германия). Для каждого режима воздействия и контроля было предусмотрено три лунки. Эксперимент был воспроизведен дважды.

Затем клетки глиобластомы снимали с подложки путем трипсинизации раствором Трипсин/Версена 1:1 (Биолот, Россия). Определение живых/мертвых клеток проводили в счетчике клеток NanoEnTekJuliFl (Корея) с использованием 0,4 % раствора трипанового синего для окраски мертвых клеток. После подсчета клетки отмывали раствором DPBS и осаждали центрифугированием с последующим ресуспензированием в Trizol (ThermoFisherScientific, США). Экстракцию тотальной РНК проводили по протоколу изготовителя Trizol с изменениями: водную фазу сепарировали с реагентом Trizol дважды. Количественное измерение выделенной РНК проводили на флуориметре Qubit 2.0 с использованием набора реактивов с РНК-интеркалирующим красителем Quant-iT RNA AssayKit (LifeTechnologies, США).

Для наработки библиотеки кДНК проводили реакцию обратной транскрипции набором «Реверта-L» с использованием гексамерных случайных праймеров (Синтол, Россия). Оценку экспрессии генов *MLH*, *APC*, *MGMT* проводили методом ПЦР в реальном времени (RT-PCR) на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) в присутствии праймеров, которые были разработаны нами с использованием базы NCBI GenBank (табл. 1).

После предварительной оценки стабильности экспрессии в программе geNorm из 8 кандидатных локусов в качестве референсного был выбран TBP. Проверка праймеров включала оценку градиента температур для определения оптимальной температуры отжига (56–64 °C) с последующей визуализацией ампликонов с помощью электрофореза в агарозном геле, анализ кривых плавления (рис. 1).

Матрицу комплементарной ДНК нормализовали до 2–3 нг на реакцию. Каждая постановка ПЦР включала контрольные образцы без матрицы (NTC), исходные образцы РНК (NRT) и образцы кДНК в трех повторах для отдельного генетического локуса. Режим ПЦР был следующим: 95b°C

300 сек, 60 °C 40 сек, 95 °C 15 сек, 40 циклов. В качестве красителя был использован интеркалирующий флуоресцентный краситель EvaGreen I (Евроген, Россия).

Данные анализировали с использованием метода порогового значения цикла (Ct) с нормализацией по экспрессии гена «домашнего хозяйства» TBP в каждом образце. Относительную экспрессию генетического локуса (Exp) рассчитывали по методу 2-ΔCt.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10. Для оценки значимости различий в группах, включая уровни экспрессии, применяли тест Вилкоксона–Манна–Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$. Характер влияния факторов ИИ и ИМП по выживаемости клеток изучен с помощью метода общих линейных моделей Main Effects ANOVA.

Результаты и обсуждение

Характер роста моноклональных клеток линии T98G после однократного воздействия импульсным магнитным полем при 3- и 24-часовой экспозиции проиллюстрирован на рис. 2. Несмотря на незначительность визуальных различий при микроскопировании культуры клеток в разных

вариантах эксперимента, количественный анализ продемонстрировал четко выраженные различия абсолютного числа клеток в контроле от опытных вариантов (табл. 2, 3).

Анализ относительных показателей летальности клеток T98G, представленный в табл. 3, характеризовал следующие изменения. Через 3 ч после воздействия импульсного магнитного поля с индукцией 15 мТ уровень летальности клеток превысил контрольный уровень в 2,5 раза, а магнитного поля с индукцией 300 мТ – в 2,75 раза. Использование радиоактивного излучения увеличило летальность по отношению к контролю в 3,6 раза. После сочетанного воздействия импульсным магнитным полем 15 мТ с ионизирующим излучением на культуру клеток глиобластомы (табл. 2, 3) индуцировало аналогичный эффект гибели клеток T98G.

Увеличение экспозиции до 24 ч после воздействия существенно не повлияло на регистрируемый уровень гибели клеток. Только моно-воздействие импульсного магнитного поля с индукцией 15 мТ повысило показатель летальности до 13,6%. Гибель клеток во всех вариантах эксперимента статистически значимо превышала фоновый уровень нежизнеспособных клеток в контроле, составивший 5,7% ($p < 0,01$). В целом летальность

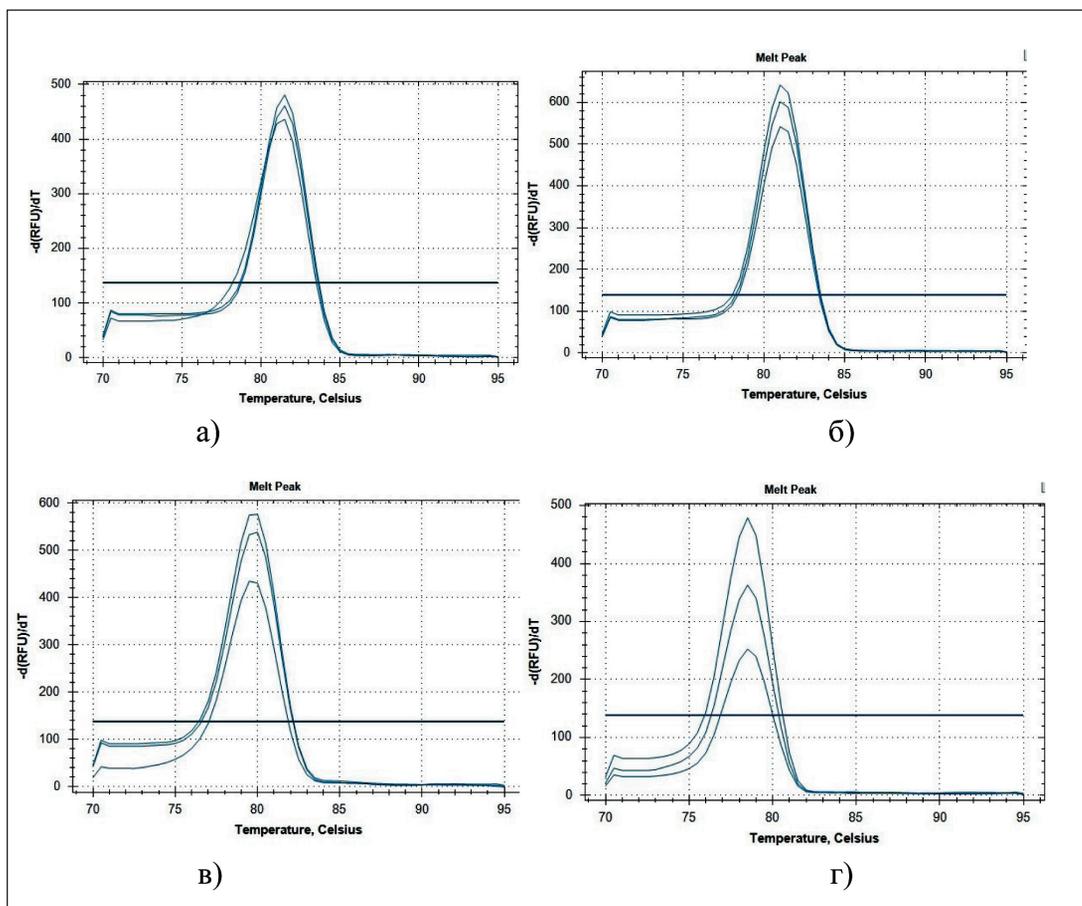


Рис. 1. Анализ кривых плавления ампликонов, полученных на матрице кДНК: а) TBP; б) APC; в) MGMT; г) MLH 1

Таблица 2

Результаты раздельного и сочетанного влияния ионизирующего и неионизирующего излучения на жизнеспособность клеток линии T98G

Условия эксперимента		Кол-во клеток		
Экспозиция	Режим облучения	Живые	Мертвые	Общее кол-во клеток
3 ч	Контроль	720000 ± 44497,2	39850 ± 10589,2	759850 ± 51665,6
	10 Гр	680000 ± 46904,2 p=0,57	157000 ± 11687,6 p=0,0002*	837000 ± 51386,8 p=0,42
	15 мТ	711666 ± 90642,8 p=0,68	104833 ± 13653,9 p=0,01*	816500 ± 102953 p=0,7
	300 мТ	686666,7 ± 34608,9 p=0,74	114833,314265,2 p=0,006*	801500 ± 45975,2 p=0,93
	15мТ + 10 Гр	666666,7 ± 79148,2 p=0,47	152833,3 ± 23465,5 p=0,005*	819500 ± 100969,5 p=0,69
	300мТ + 10 Гр	686666,7 ± 31797,9 p=0,63	123500 ± 11032,5 p=0,0003*	810166,7 ± 29690 p=0,4
24 ч	Контроль	961667 ± 67499	58166 ± 10637,7	1019833 ± 7508,5
	10 Гр	510000 ± 85945,7 p=0,008*	116833 ± 21769,1 p=0,04*	626833 ± 103784,5 p=0,03*
	15 мТ	975000 ± 100124,9 p=0,6	153833 ± 19964 p=0,01*	1128833 ± 110610 p=0,69
	300 мТ	1148000 ± 85229,1 p=0,2	156400 ± 23936,6 p=0,008*	1304400 ± 105220,5 p=0,06
	15мТ + 10 Гр	760000 ± 115441,2 p=0,1	165500 ± 16694,8 p=0,005*	925500 ± 114519,5 p=0,4
	300мТ + 10 Гр	813333 ± 52578 p=0,17	143333 ± 9489,2 p=0,005*	956666 ± 58759,8 p=0,5

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем (p≤0,05).

Таблица 3

Относительные показатели летальности клеток глиобластомы T98G в разные сроки после воздействий ИИ и ИМП

Условия эксперимента	Летальность клеток через 3 ч после воздействия, %	Летальность клеток через 24 ч после воздействия, %	Митотический индекс через 24 ч после воздействия, %
Контроль	5,2	5,7	6,6
10 Гр	18,7	18,6	4,4
15 мТ	12,8	13,6	1,8
300 мТ	14,3	14,4	2,8
15мТ + 10 Гр	18,6	17,9	3,5
300мТ + 10 Гр	15,2	15,0	3,1

клеток при разных режимах неионизирующего и ионизирующего излучения оставалась на одном уровне и подтвердила тенденцию, описанную ранее [11].

Проведенное с помощью метода общих линейных моделей «Основные эффекты ANOVA» сравнительное изучение монофакторного влияния ИИ, ИМП (15 мТ), ИМП (300 мТ), а также их сочетания – ИИ + ИМП (15 мТ) и ИИ + ИМП (300 мТ) на выживаемость клеток глиомы при экспозиции 3 и 24 ч подтвердило значимое влияние на выживаемость клеток (табл. 4). Установлено, что при монофакторном воздействии ИИ так же, как и при сочетании ИИ с ИМП (15 мТ), выживаемость клеток глиомы наименьшая. Очевидно, что сочетание ИИ и ИМП (15 мТ) проявляет индифферентный характер влияния на выживаемость клеток глиомы.

В отличие от этого, добавление ИМП 300 мТ к ИИ ослабляет влияние последнего.

Согласно полученным данным, экспрессия генов *APC* и *MLH* при воздействии импульсным магнитным полем не изменилась. Увеличение экспозиции также не отразилось на транскрипционной активности указанных локусов (табл. 5). Статистически достоверное снижение относительной экспрессии было зафиксировано для гена *MGMT* после 24-часовой экспозиции (рис. 3).

После воздействия импульсным магнитным полем мощностью 15 мТ и экспозиции в 24 ч экспрессия гена *MGMT* снизилась в 1,7 раза по сравнению с контролем (t=4,33 при p=0,012). При воздействии импульсным магнитным полем индукцией 300 мТ и экспозицией 24 ч экспрессия снизилась в 1,9 раза по сравнению с контролем

Таблица 4

Сравнительная эффективность влияния используемых в эксперименте факторов и их сочетания на выживаемость клеток линии T98G

Условия эксперимента		Коэффициент выживаемости	Результаты ANOVA				
Экспозиция	Режим облучения		SS	DF	MS	F	p
3 ч	Контроль	0,95 ± 0,01					
	10 Гр	0,81 ± 0,01 p ₁ =0,005*	0,06	1	0,06	78,6	0,001*
	15 мТ	0,87 ± 0,008 p ₁ =0,005* p ₂ =0,03*	0,02	1	0,02	25,04	0,001*
	300 мТ	0,86 ± 0,01 p ₁ =0,005* p ₂ =0,04*	0,02	1	0,02	33,7	0,001*
	15мТ+10 Гр	0,82 ± 0,008 p ₁ =0,005* p ₂ =0,67	0,05	1	0,05	72,9	0,001*
	300мТ +10Гр	0,85 ± 0,01 p ₁ =0,002* p ₂ =0,03*	0,0005	1	0,0005	0,6	0,4
24 ч	Контроль	0,94 ± 0,008					
	10 Гр	0,81 ± 0,01 p ₁ =0,004*	0,05	1	0,05	32,5	0,004*
	15 мТ	0,86 ± 0,02 p ₁ =0,005* p ₂ =0,01*	0,02	1	0,02	12,5	0,001*
	300 мТ	0,88 ± 0,01 p ₁ =0,007* p ₂ =0,02*	0,01	1	0,01	6,5	0,02*
	15 мТ+10 Гр	0,81 ± 0,02 p ₁ =0,005* p ₂ =0,7	0,05	1	0,05	33,3	0,003*
	300 мТ +10Гр	0,85 ± 0,008 p ₁ =0,005* p ₂ =0,04*	0,03	1	0,03	16,6	0,003*

Примечания: * – статистически значимые различия, p≤0,05; p₁ – уровень достоверности по отношению к контролю по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни, p₂ – уровень достоверности по отношению к ИИ (10 Гр) по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни; SS – сумма квадратов, Df – число степеней свободы, MS – средний квадрат ошибки, F – критерий Фишера, p – уровень достоверности влияния режима облучения с помощью метода общих линейных моделей Main Effects ANOVA.

Таблица 5

Относительная экспрессия генетических локусов в эксперименте (Exp)

Условия эксперимента		Среднее значение Exp (M ± m) генетических локусов		
Экспозиция	Воздействие	APC	MLH	MGMT
3 ч	Контроль	0,3879 ± 0,0064	0,8105 ± 0,0121	3,2541 ± 0,0190
	15 мТ	0,4269 ± 0,0181 p=0,228	0,8160 ± 0,0285 p=0,400	3,5103 ± 0,0291 p=0,628
	300 мТ	0,4463 ± 0,0142 p=0,057	0,7278 ± 0,0076 p=0,857	2,9019 ± 0,0195 p=0,400
24 ч	контроль	0,3849 ± 0,0054	0,7819 ± 0,0084	2,9201 ± 0,0175
	15 мТ	0,3844 ± 0,0,034 p=0,718	0,6325 ± 0,0,120 p=0,207	1,6737 ± 0,0260 p=0,041
	300 мТ	0,3383 ± 0,0373 p=0,592	0,6392 ± 0,0138 p=0,692	1,4952 ± 0,0119 p=0,049

Примечание: p – статистические различия значений Exp контроля и опыта.

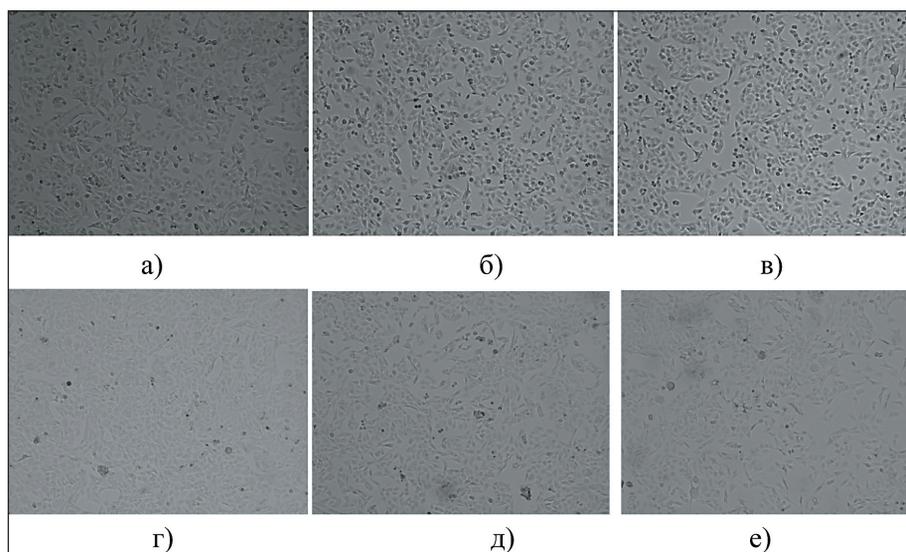


Рис. 2. Микрофото. Клеточные линии T98G после 3 ч экспозиции (вверху): а) без воздействия (контроль), б) 15 мТ, в) 300 мТ; после 24 ч экспозиции (внизу): г) без воздействия (контроль); д) 15 мТ; е) 300 мТ. $\times 100$

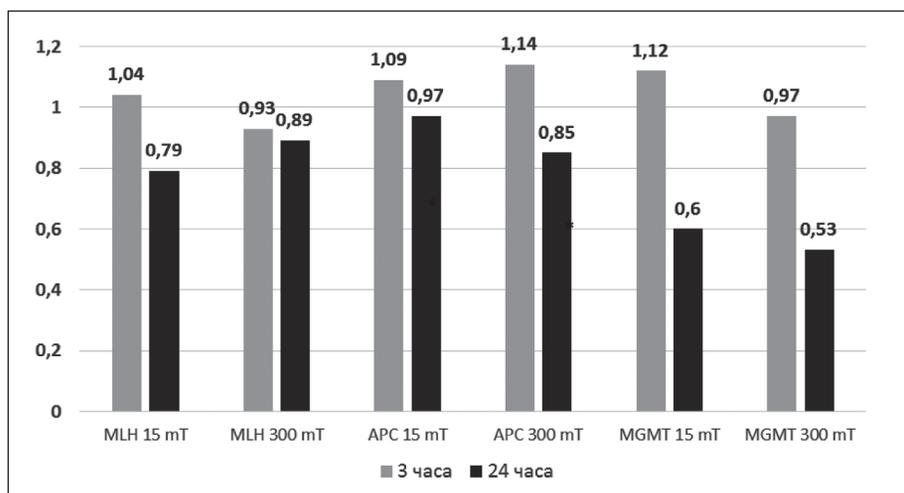


Рис. 3. Отношение уровня экспрессии генов в опыте к контролю ($Exp_{опыт} / Exp_{контроль}$).
Примечание: * – различия статистически значимы ($p \leq 0,05$)

($t=4,24$ при $p=0,014$). Наблюдается ассоциация между уровнем экспрессии гена *MGMT* и индукцией магнитного излучения.

Белок Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, кодируемый геном *MGMT*, участвует в репарации первичных повреждений ДНК, вызванных действием алкилирующих соединений. Алкилирование азотистых оснований может происходить в разных положениях, но наиболее канцерогенный эффект происходит при алкилировании гуанина в O^6 -позиции. O^6 -алкилгуанин с высокой частотой приводит к ошибочному спариванию азотистых оснований при репликации ДНК [12, 13]. Недостаточный уровень экспрессии генов репарации часто встречается при онкологических заболеваниях и способствует развитию большего числа мутаций и генетической нестабильности. Однако ДНК-повреждающая активность алкилирующих агентов часто используется для достижения противоопухолевого эффекта. В

этом случае увеличение генетической нестабильности и индукция апоптоза в опухолевых клетках будут более выражены на фоне снижения уровня экспрессии *MGMT*, повышая чувствительность клеток к действию химиопрепаратов, имеющих в своем составе алкилирующие группы [14].

По данным литературы, ген *MGMT* является предиктивным маркером для опухолей центральной нервной системы, что обусловлено ассоциацией высокого уровня экспрессии гена в клетках глиобластомы с резистентностью опухоли к терапии темозоломидом и другими алкилирующими препаратами [15, 16]. На уровень экспрессии могут влиять различные факторы: факторы транскрипции, одностранные разрывы ДНК и другие. Аберрантная регуляция экспрессии гена *MGMT* в опухоли часто осуществляется через эпигенетическое гиперметилирование регуляторного региона гена [17, 18].

В нашем исследовании физическое воздействие ионизирующего излучения и магнитного поля привело к достоверному увеличению гибели злокачественных клеток линии T98G без аккумуляющего эффекта при сочетании воздействий. Оценка экспрессии четырех онкосупрессоров, активность которых важна для процессов ДНК-репарации и выживаемости клетки, продемонстрировала эффект в отношении одного локуса *MGMT*. Магнитное поле в исследованных режимах (15 мТ, 300 мТ) повлияло на относительную экспрессию гена *MGMT*, вызвав снижение его транскрипционной активности более чем в 1,7 раза. Отметим, что данный эффект наблюдался отсроченно и был зафиксирован через 24 ч.

Важно отметить, что самостоятельное действие импульсного магнитного поля может оказывать ингибирующее влияние на жизнеспособность злокачественных глиальных клеток. Однако в условиях сочетания ИИ с воздействием ИМП разной интенсивности по-разному проявляется характер их взаимовлияния: при ИМП 15 мТл остаётся устойчивым (статистически не изменяется) уровень летальности, достигнутый ИИ, т.е. проявляется индифферентный характер взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1; 20(suppl_4): iv1iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
2. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. [Интернет]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/853>. (дата обращения: 17.05.2019). [Pervichnye opukholi tsentral'noi nervnoy sistemy. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2018. [Интернет]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/853>. (cited 17.05.2019). (in Russian)].
3. Zhu P., Zhu J.J. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives. *Chin Clin Oncol.* 2017 Aug; 6(4): 41. doi: 10.21037/cco.2017.06.29.
4. Улащик В.С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм. Здравоохранение (Минск). 2015; 11: 2129. [Ulashchik V.S. Magnet therapy: current understanding of mechanisms of magnet field action on body. *Healthcare.* 2015; 11: 21–29. (in Russian)].
5. Гурко Т.С. Применение магнитотерапии в реабилитации больных с рассеянным склерозом. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2015; 20(3): 545–546. [Gurko T.S. Magnetic therapy application in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Tambov University Reports. Series Natural and Technical Sciences.* 2015; 20(3): 545–546. (in Russian)].
6. Куташов В.А., Шульга А.С. Транскраниальная магнитотерапия в неврологической клинике. Центральный научный вестник. 2016; 1(12): 9–11. [Kutashov V.A., Shulga A.S. Transcranial magnetic therapy in neurological clinic. *Central Scientific Herald.* 2016; 1(12): 9–11. (in Russian)].
7. Falone S., Grossi M.R., Cinque B., D'Angelo B., Tettamanti E., Cimini A., Di Ilio C., Amicarelli F. Fifty hertz extremely low-frequency electromagnetic field causes changes in redox and differentiative status in neuroblastoma cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(11): 2093–2106. doi: 10.1016/j.biocel.2007.06.001.
8. Destefanis M., Viano M., Leo C., Gervino G., Ponzetto A., Silvagno F. Extremely low frequency electromagnetic fields affect proliferation and mitochondrial activity of human cancer cell lines. *Int J Radiat Biol.* 2015; 91(12): 964–72. doi: 10.3109/09553002.2015.1101648.
9. Marchesi N., Osera C., Fassina L., Amadio M., Angeletti F., Morini M., Magenes G., Venturini L., Biggiogera M., Ricevuti G., Govoni S., Caorsi S., Pascale A., Comincini S. Autophagy Is Modulated in Human Neuroblastoma Cells Through Direct Exposure to Low Frequency

Напротив, при ИМП 300 мТл этот уровень снижается с 18,7 до 15 %, демонстрируя определенный антагонизм взаимодействия.

Закключение

Согласно полученным данным, воздействие ИМП приводит к выраженному снижению транскрипционной активности гена *MGMT*, которое четко проявляется в клетках глиобластомы в течение суток. Это согласуется с современными представлениями о высокой электромагнитной чувствительности генов, физическая природа которых включает определенные частотные характеристики диполей-вibrаторов. Очевидно, в основе полученного эффекта снижения транскрипционной активности гена *MGMT* могло лежать попадание режима электромагнитной энергии экзогенных колебаний, репрессирующих работу данного гена в течение определенного времени. Учитывая разнонаправленный характер сочетанного взаимодействия ионизирующего излучения и ИМП в зависимости от величины его индукции, необходимо подчеркнуть важность выбора и обоснования роли биотропных параметров ИМП для исключения негативного влияния на лечебный процесс.

Electromagnetic Fields. J Cell Physiol. 2014 Nov; 229(11): 1776–86. doi: 10.1002/jcp.24631.

10. Storch K., Dickreuter E., Artati A., Adamski J., Cordes N. BEMER Electromagnetic Field Therapy Reduces Cancer Cell Radioresistance by Enhanced ROS Formation and Induced DNA Damage. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0167931. doi: 10.1371/journal.pone.0167931.

11. Попов И.А., Шихлярова А.И., Росторгуев Э.Е., Гусарева М.А., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Арапова Ю.Ю., Стасов В.В. Ингибирующее влияние импульсных магнитных полей и ионизирующего излучения на культуру клеток глиобластомы человека T98G. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14 (1–2): 228–231. [Popov I.A., Shikhliarova A.I., Rostorguev E.E., Gusareva M.A., Timoshkina N.N., Potemkin D.S., Arapova Yu. Yu., Stasov V.V. Nhibiting influence of impulse magnetic fields and ionizing radiation on the culture of human T98G glioblastoma cells. *Medical news of the north Caucasus.* 2019; 14 (12): 228–231. (in Russian)]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14021.

12. Mitra S. *MGMT: A personal perspective. DNA Repair (Amst).* 2007 Aug 1; 6(8): 1064–70.

13. Pegg A.E. Repair of O(6)-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat Res.* 2000 Apr; 462(2–3): 83–100. doi: 10.1016/s1383-5742(00)00017-x.

14. Lukash L.L., Man'ko V.G., Lylo V.V. Role of O-alkylguanine-DNA alkyltransferase in repairing lesions, induced by alkylating compounds. *Biopolymers and Cell.* 2001; 17(4): 265–277. doi: 10.7124/bc.0005B7.

15. Bell E.H., Zhang P., Fisher B.J., Macdonald D.R., McElroy J.P., Lesser G.J., Fleming J., Chakraborty A.R., Liu Z., Becker A.P., Fabian D., Aldape K.D., Ashby L.S., Werner-Wasik M., Walker E.M., Bahary J.P., Kwok Y., Yu H.M., Laack N.N., Schultz C.J., Gray H.J., Robins H.I., Mehta M.P., Chakravarti A. Association of *MGMT* promoter methylation status with survival outcomes in patients with high-risk glioma treated with radiotherapy and temozolomide: an analysis from the NRG Oncology/RTOG 0424 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 1; 4(10): 1405–1409. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1977.

16. Мацко М.В. Лекарственная терапия опухолей мозга. Практическая онкология. 2013; 14(3): 166–174. [Matsko M.V. Drug treatment of brain tumors. *Practical oncology.* 2013; 14(3): 166–174. (in Russian)].

17. Kotic M., Stojic J., Jovanovic D., Bunjevacki V., Ognjanovic S., Kuriger J., Puumala S., Nelson H.H. Aberrant promoter methylation of *CDH13* and *MGMT* genes is associated with clinicopathological characteristics of primary non small cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2012 Jul; 13(4): 297–303. doi: 10.1016/j.clcc.2011.11.003.

18. Кут О.И., Водолажский Д.И., Дваденко К.В., Ефимова И.Ю., Олейникова Е.Н., Олейников Д.Д., Тимошкина Н.Н. Аберрантное метилирование промоторных участков генов *APC*, *CDH13* и *MGMT*

у больных колоректальным раком. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(2): 48–55. [Kit O.I., Vodolazhskiy D.I., Dvadenko K.V., Efimova I.Yu., Oleynikova E.N., Oleynikov D.D., Timoshkina N.N. Aberrant methylation of the promoter of APC, CDH13 and MGMT genes in

colorectal cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(2): 48–55. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-48-55.

Поступила/Received 05.06.19
Принята в печать/Accepted 13.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сидоренко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8341-5407. Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID: U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Попов Иван Александрович, врач-нейрохирург, аспирант, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9372-4638. ORCID: 0000-0002-1126-3186 E-mail: Popov_Ivan777@rambler.ru.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. Researcher ID (WOS): Author ID (Scopus): 6507723229. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Росторгуев Эдуард Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейроонкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8487-9157. Author ID (Scopus): 57196005138. ORCID: 0000-0003-2937-0470.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9483-4330. Researcher ID: D-3876-2018. Author ID (Scopus): 24077206000. ORCID: 0000-0001-6358-7361.

Гусарева Марина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). Author ID (Scopus): 56613594900. ORCID: 0000-0002-9426-9662.

Арапова Юлия Юрьевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8454-0547. Author ID (Scopus): 57208054166. ORCID: 0000-0002-4300-6272.

Потемкин Дмитрий Сергеевич, младший сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2789-0569. ORCID: 0000-0002-5221-3644.

Пушкин Антон Андреевич, младший сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9223-1871. AuthorID (Scopus): 57200548010. ORCID: 0000-0003-2385-6285. E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com.

Стасов Виталий Викторович, кандидат физико-математических наук, эксперт-физик по контролю за источниками ионизирующих и неионизирующих излучений отделения радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7435-8372. ORCID: 0000-0002-6953-5391.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Yury S. Sidorenko, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Oleg I. Kit, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ResearcherID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Ivan A. Popov, Post-graduate, Oncology Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-1126-3186 E-mail: Popov_Ivan777@rambler.ru

Alla I. Shikhlyarova, Professor, Senior Researcher of Experimental Laboratory Center, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Eduard E. Rostorguev, MD, PhD, Head of the Department of Neurooncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57196005138, ORCID: 0000-0003-2937-0470

Marina A. Gusareva, MD, PhD, Head of the Radiology Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9426-9662 E-mail: oncorad@mail.ru

Natalya N. Timoshkina, PhD, Head of the Laboratory Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6358-7361. E-mail: n_timoshkina@mail.ru.

Yulia Yu. Arapova, PhD, Researcher, Experimental Laboratory Center, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4300-6272. e-mail: juli.arapova@yandex.ru

Dmitrii S. Potemkin, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-5221-3644 E-mail: desmonddimon@gmail.com.

Anton A. Pushkin, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). AuthorID (Scopus): 57200548010. ORCID: 0000-0003-2385-6285. E-mail: anton.a.pushkin@gmail.com.

Vitaly V. Stasov, PhD, expert-physicist for the control of ionizing and non-ionizing radiation sources of radiology Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-6953-5391.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Небова Ю.А., Ларионова И.В., Черемисина О.В., Перельмутер В.М. Прогностическая значимость маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и морфологических характеристик плоскоклеточных карцином головы и шеи в развитии лимфогенных метастазов. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 67–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-67-74.

For citation: Bychkov V.A., Bondar L.N., Nebova J.A., Larionova I.V., Cheremisina O.V., Perelmuter V.M. Prognostic significance of the epithelial-mesenchymal transition markers and morphological characteristics of head and neck squamous cell carcinomas in the development of lymphogenous metastases. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 67–74. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-67-74.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В РАЗВИТИИ ЛИМФОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ

В.А. Бычков¹, Л.Н. Бондарь¹, Ю.А. Небова^{1,2}, И.В. Ларионова^{1,2},
О.В. Черемисина¹, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5. E-mail: va.bych@gmail.com¹
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36²

Аннотация

Предыдущие исследования морфологических особенностей плоскоклеточных карцином головы и шеи выявили значимую ассоциацию наличия дискретных опухолевых клеток и низкого уровня воспалительного инфильтрата с лимфогенным метастазированием. **Цель исследования** – количественно установить содержание опухолевых клеток в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода в клеточных структурах разной степени дифференцировки и оценить прогностическую модель лимфогенного метастазирования. **Материал и методы.** Для этого проведена оценка основных клинко-морфологических показателей у 92 пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи. У 16 пациентов проведено исследование экспрессии опухолевыми клетками маркеров эпителиально-мезенхимального перехода – белков Snail и Vimentin при помощи конфокальной микроскопии. **Результаты.** Была оценена выраженность эпителиально-мезенхимального перехода в клеточных структурах разной степени дифференцировки, максимальное количество Snail- и Vimentin-позитивных клеток (по 20 %) наблюдалось в дискретных опухолевых клетках. При этом доля клеток в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода не различалась у пациентов с наличием и отсутствием лимфогенного метастазирования. Таким образом, в прогностическую модель лимфогенного метастазирования вошли два показателя: наличие одиночных опухолевых клеток и низкая выраженность воспаления. Чувствительность модели составила 54,5 %, специфичность – 89 %.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, Snail, Vimentin, эпителиально-мезенхимальный переход, внутриопухолевая гетерогенность, морфология, воспаление, лимфогенное метастазирование.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION MARKERS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS IN THE DEVELOPMENT OF LYMPHOGENOUS METASTASES

V.A. Bychkov¹, L.N. Bondar¹, J.A. Nebova^{1,2}, I.V. Larionova^{1,2},
O.V. Cheremisina¹, V.M. Perelmuter¹

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

5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russia. E-mail: va.bych@gmail.com¹

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

34a, Lenina prospect, Tomsk, 634050, Russia²

Abstract

Previous studies of the morphological features of head and neck squamous cell carcinomas revealed a significant association of the presence of discrete tumor cells and a low level of inflammatory infiltrate with lymphogenous metastasis. **The aim of the study** was to evaluate the quantity of tumor cells undergoing epithelial-mesenchymal transition (EMT) in tumor cell structures of different degrees of differentiation and to assess the prognostic model of lymphogenous metastasis based on the studied parameters. **Material and Methods.** The main clinical tumor characteristics and morphological patterns of the tumor were assessed in 92 patients. The expressions of Snail and Vimentin proteins were studied in 16 patients using confocal microscopy. **Results.** The expression of the EMT marker in cell structures of different degrees of differentiation was evaluated; the maximum number of Snail- and Vimentin-positive cells (20 % each) was observed in discrete tumor cells. No difference in the proportion of cells undergoing epithelial-mesenchymal transition between patients with and without lymphogenous metastasis was found. Thus, the prognostic model of lymphogenous metastasis included: the presence of single tumor cells and low level of inflammation. The sensitivity of the model was 54.5 %, and specificity was 89 %.

Key words: epithelial-mesenchymal transition, intratumoral heterogeneity, inflammation, lymphogenous metastasis.

Введение

Хорошо известна фенотипическая вариабельность плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ), которая проявляется наличием клеточных структур разной степени дифференцировки. Большинство исследователей определяет гистопатологическую степень плоскоклеточных карцином согласно рекомендациям ВОЗ [1]. Изучению прогностической значимости таких факторов, как клиническая стадия, гистологические знаки и патологическая степень, посвящено большое количество исследований [2–4], однако многие авторы отмечают, что общепринятая классификация далеко не всегда правильно позволяет оценить прогноз ПКГШ.

Продолжают публиковаться работы, предлагающие новые критерии оценки наблюдаемого морфологического разнообразия плоскоклеточных карцином [5]. Ранее нами также был изучен новый критерий прогноза течения ПКГШ на основе гистопатологического описания среза опухоли. В каждой опухоли идентифицировали 5 типов устойчивых клеточных структур разной степени дифференцировки: структуры с ороговением

(I тип), с клетками базалоидного и шиповатого типов без ороговения (II тип), с клетками базалоидного типа (III тип), структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (IV тип) и одиночные опухолевые клетки (V тип) [6].

В связи с тем, что во многих исследованиях показана связь уровня лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), с улучшенным прогнозом [7], мы проводили оценку воспалительного инфильтрата в срезах плоскоклеточных карцином головы и шеи. В результате было показано, что наличие в опухоли структур IV и V типов, а также низкий уровень воспалительного инфильтрата ассоциированы с лимфогенным метастазированием [8].

Одним из возможных механизмов метастазирования является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), когда опухолевая клетка подвергается анаплазии, теряет межклеточные контакты, меняет эпителиоидную форму и приобретает способность к локомоции. По косвенным признакам, по крайней мере, часть структур V типа может находиться в состоянии ЭМП (потеря клеточных контактов, низкая степень дифференцировки, выраженная ассоциация с лимфогенным метастазированием).

Цель исследования – изучить выраженность ЭМП в 5 типах клеточных структур, оценить его роль в метастатическом поражении лимфоузлов, разработать прогностическую модель лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Материалом исследования служили срезы опухоли от 92 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи T1–4N0–3M0, получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2007–16 гг. В исследование вошли карциномы преддверья ротовой полости (n=18), ротовой полости (n=32), глотки (n=12), гортани (n=29) и верхнечелюстной пазухи (n=1). Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически. Специфического лечения до взятия образцов опухоли больные не получали. Исследование проходило с разрешения локального этического комитета института, все пациенты подписали информированное согласие. Клинические данные были получены из амбулаторных карт.

Анализ морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином проводился методом световой микроскопии препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. При этом оценивались следующие параметры: пол, стадия по TNM, количество пораженных лимфоузлов, степень дифференцировки, наличие клеточных структур определенного типа, инвазия в окружающие ткани, выраженность и тип воспалительного инфильтрата по аналогии с рекомендациями Международной рабочей группы [9] (рис. 1).

Эпителиальные клетки в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода начинают синтезировать белки, характерные для клеток мезенхимы. Идентификация опухолевых клеток в состоянии ЭМП осуществлялась на основе определения в них белков Snail и виментина при помощи первичных антител (Santa Cruz Biotechnology, USA), которые, в свою очередь, метились вторичными антителами, конъюгированными с флуорес-

центными метками (Dako, USA). Для окраски ядер клеток применялся Dapi (Sigma-Aldrich, USA). Детекция флуоресцентного сигнала осуществлялась при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 780 NLO («Carl-Zeiss», Германия). В исследование включено 9 пациентов без лимфогенных метастазов (N0) и 7 больных с метастатическим поражением региональных лимфоузлов (N1–2). На каждый случай получали 3–5 микрофотографий плоскоклеточной карциномы, на которых подсчитывали общее количество клеток и количество клеток, экспрессирующих маркеры ЭМП, для каждого типа структур. Результат выражали в процентах.

Для проверки статистически значимой разницы результатов в исследуемых группах использовались непараметрические критерии Фишера, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, проводили корреляционный анализ Спирмена. Использовался метод логистической регрессии для оценки влияния изучаемых факторов на метастазирование. Различия считались значимыми при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

Каждая плоскоклеточная карцинома была оценена по наличию 5 типов структур различной степени дифференцировки. В подавляющем числе случаев ПКГШ были представлены сочетанием структур (табл. 1). Чаще всего встречалось сочетание клеточных структур I, II и III типов (32,6%), в 2–3 раза реже наблюдалось сочетание I–III структур с IV и V типами. В целом, чаще всего обнаруживались структуры II и III типов (94,6 и 95,7% соответственно), реже всего – структуры IV типа (31,5%). Выявлена слабая корреляция между I–II типами ($R=0,392$, $p < 0,01$) и IV–V типами клеточных структур ($R=0,349$, $p < 0,01$).

При анализе частоты изучаемых клеточных структур в зависимости от основных клинкоморфологических характеристик опухоли (табл. 2) показано, что I тип в 5 раз чаще обнаруживается в

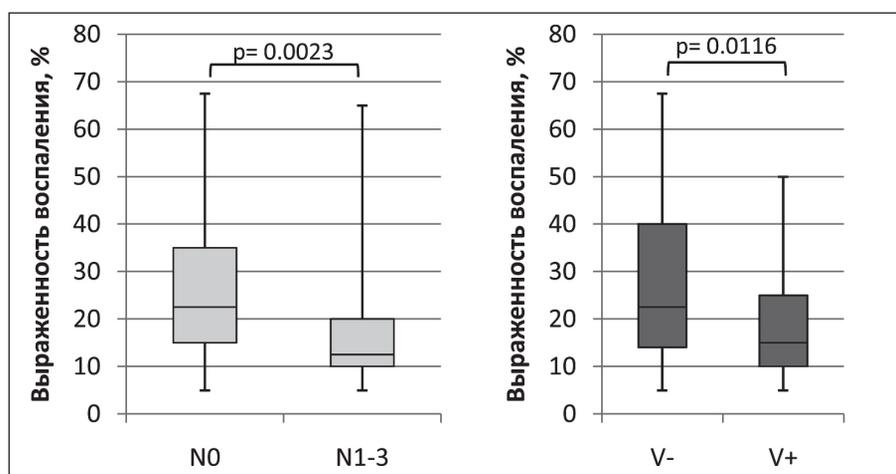


Рис. 1. Выраженность воспалительного инфильтрата в гистологических срезах плоскоклеточных карцином у пациентов с интактными и пораженными метастазами лимфоузлами, а также с наличием или отсутствием клеточных структур V типа (Me(Q1;Q3), %)

Таблица 1

Комбинации клеточных структур в опухоли

I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип	Частота
+	+	+			30/92 (32,6 %)
+	+	+	+	+	14/92 (15,2 %)
+	+	+		+	13/92 (14,1 %)
+	+	+	+		8/92 (8,7 %)
	+	+			7/92 (7,6 %)
	+	+	+	+	6/92 (6,5 %)
	+	+		+	5/92 (5,4 %)
		+		+	3/92 (3,3 %)
		+			2/92 (2,2 %)
	+				1/92 (1,1 %)
	+			+	1/92 (1,1 %)
+	+				1/92 (1,1 %)
+	+		+	+	1/92 (1,1 %)
67/92 (72,8 %)	87/92 (94,6 %)	88/92 (95,7 %)	29/92 (31,5 %)	43/92 (46,7 %)	

Таблица 2

Ассоциация различных типов клеточных структур с клиничко-морфологическими характеристиками опухоли

Параметр	I-	I+	II-	II+	III-	III+	IV-	IV+	V-	V+	
T	T1–2	3 (12,0 %)	12 (17,9 %)	0 (0 %)	15 (17,2 %)	0 (0 %)	15 (17,1 %)	14 (22,2 %)	1 (3,4 %)	10 (20,4 %)	5 (11,6 %)
	T3–4	22 (88,0 %)	55 (82,1 %)	5 (100 %)	72 (82,8 %)	4 (100 %)	73 (82,9 %)	49 (77,8 %)	28 (96,6 %)	39 (79,6 %)	38 (88,4 %)
	p	0,7519		0,5872		1,0		0,0313		0,3969	
N	N0	13 (52,0 %)	42 (62,7 %)	1 (20,0 %)	54 (63,2 %)	2 (50 %)	53 (62,4 %)	42 (66,7 %)	13 (44,8 %)	37 (75,5 %)	18 (41,8 %)
	N1–2	12 (48,0 %)	25 (37,7 %)	4 (80,0 %)	33 (36,8 %)	2 (50 %)	32 (37,6 %)	21 (33,3 %)	16 (55,2 %)	12 (24,5 %)	25 (58,2 %)
	p	0,4739		0,1535		0,6347		0,0669		0,0014	
Степень дифференцировки	Высокая	1 (4,8 %)	15 (23,8 %)	0 (0 %)	16 (19,8 %)	2 (50,0 %)	14 (17,5 %)	13 (22,8 %)	3 (11,1 %)	12 (26,1 %)	4 (10,5 %)
	Умеренная	14 (66,7 %)	40 (63,5 %)	1 (33,3 %)	53 (65,4 %)	0 (0 %)	54 (67,5 %)	35 (61,4 %)	19 (70,4 %)	30 (65,2 %)	24 (63,2 %)
	Низкая	6 (28,5 %)	8 (12,7 %)	2 (66,7 %)	12 (14,8 %)	2 (50,0 %)	12 (15,0 %)	9 (15,8 %)	5 (18,5 %)	4 (8,7 %)	10 (26,3 %)
p	0,0492		0,0891		0,9758		0,3805		0,0323		
Инвазия в подлежащие ткани	Нет	16 (76,2 %)	45 (72,6 %)	3 (100 %)	58 (72,5 %)	4 (100 %)	57 (72,2 %)	42 (75,0 %)	19 (70,4 %)	35 (77,8 %)	26 (68,4 %)
	Есть	5 (23,8 %)	17 (27,4 %)	0 (0 %)	22 (27,5 %)	0 (0 %)	22 (27,8 %)	14 (25,0 %)	8 (29,6 %)	10 (22,2 %)	12 (31,6 %)
	p	1,0		0,5618		0,5618		0,7913		0,4547	
Тип воспалительного инфильтрата	Лимфоидный	19 (76,0 %)	41 (65,1 %)	4 (80,0 %)	56 (67,5 %)	2 (66,7 %)	58 (68,2 %)	41 (68,3 %)	19 (67,9 %)	35 (79,5 %)	25 (59,5 %)
	Смешанный	6 (24,0 %)	22 (34,9 %)	1 (20,0 %)	27 (32,5 %)	1 (33,3 %)	27 (31,8 %)	19 (31,7 %)	9 (32,1 %)	11 (20,5 %)	17 (40,5 %)
	p	0,4475		1,0		1,0		1,0		0,1129	

высокодифференцированных новообразованиях, тогда как V тип в 3 раза чаще – в низкодифференцированных опухолях. Структуры с высоким клеточным полиморфизмом (IV тип) в подавляющем большинстве случаев (96,6 %) выявлены у пациентов с поздними стадиями заболевания (Т3–4). Наконец, V тип клеточных структур в 2,3 раза чаще обнаруживается у больных с поражением лимфоузлов (N1–2) по сравнению с пациентами с интактными лимфоузлами (N0).

Вероятно, структуры I, II и III типов можно назвать основными, «базовыми», т.е. образующимися на первых этапах канцерогенеза, что подтверждается тем, что у пациентов ПКГШ с ранними стадиями (T1–2) I тип клеточных структур обнаружился в 80 %, а II и III типы – в 100 % случаев (табл. 2). При этом отдельные опухолевые клетки (V тип), хотя и могут встречаться у пациентов с I–III типами клеточных структур, в большей степени ассоциированы с высокополиморфными структурами IV типа (значимая корреляция), которые практически не наблюдаются при опухолях ранних стадий (табл. 2).

Изучение выраженности эпителиально-мезенхимального перехода в изучаемых клеточных структурах показало, что количество Snail- и виментин-положительных клеток в структурах I–III типов значимо не различается и колеблется на уровне 2–5 % для Snail и 6–10 % для виментина. В сравнении с указанными структурами в высокополиморфных клеточных структурах IV типа имела тенденция к увеличению Snail- и виментин-положительных клеток – 11 и 16 % соответственно ($p > 0,05$), тогда как в структурах V типа доля клеток в состоянии ЭМП была значимо выше – 19 и 20 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

При этом Snail можно рассматривать как маркер раннего, частичного ЭМП, а виментин – как маркер позднего, завершеного ЭМП. По данным литературы, для длительного поддержания ЭМП требуется наличие опухолевых клеток, постоянно продуцирующих биологически активные факторы и создающих определенное сигнальное микроокружение (TGF- β и др.) [10]. Отмечается, что при этом они должны поддерживать «эпителиальный» фенотип, чтобы сохранять продукцию этих факторов [11]. С этой точки зрения опухолевые структуры IV типа хорошо подходят на роль такой поддерживающей популяции клеток за счет корреляции со структурами V типа.

Далее мы оценили количество клеток в состоянии ЭМП у пациентов с пораженными (N1–2) и интактными (N0) лимфоузлами. Несмотря на высокую долю Snail- и виментин-положительных клеток в одиночно расположенных опухолевых клетках, для которых показана ассоциация с лимфогенным метастазированием, в целом выраженность эпителиально-мезенхимального перехода в плоскоклеточных карциномах у больных с N1–3 и с

N0 не отличалась (табл. 3). Возможно, это связано с малым объемом выборки пациентов, однако ряд авторов указывают на низкую прогностическую значимость маркеров ЭМП при ПКГШ [12, 13]. Тем не менее ЭМП является одним из возможных механизмов, объясняющих увеличение частоты метастатического поражения лимфоузлов, уточнение его масштабов и особенностей является важной фундаментальной задачей.

При анализе степени воспалительной реакции в зависимости от клинических характеристик и морфологических особенностей плоскоклеточных карцином было показано, что меньшая выраженность воспалительной инфильтрации ассоциирована с метастатическим поражением лимфоузлов и наличием в опухоли одиночно расположенных опухолевых клеток (V тип структур), что позволяет предположить, что наблюдаемые признаки патогенетически связаны. Действительно, снижение воспалительной реакции можно рассматривать как признак подавления иммунного ответа [14, 15]. При этом агрессивные свойства опухоли в значительной степени определяются условиями, в которых происходит ее рост и развитие [16–24]. В результате инвазивный и метастатический потенциал опухолевых клеток увеличивается, и это находит отражение на уровне морфологии опухоли: формируется инвазивный фронт, возникают паттерны коллективной и индивидуальной инвазии, меняется форма одиночных опухолевых клеток. В связи с этим представляется важным оценивать одновременно как стромальные, так и паренхиматозные факторы для определения прогноза развития злокачественного заболевания.

Нами была оценена математическая модель прогноза метастатического поражения лимфоузлов

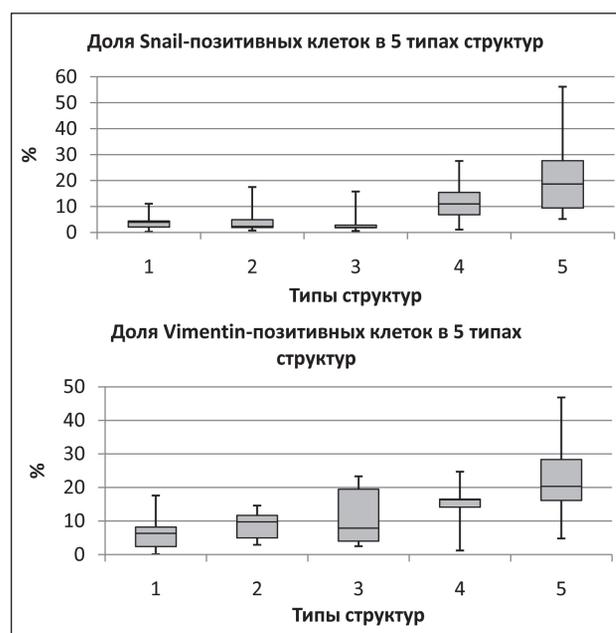


Рис. 2. Доля клеток с признаками раннего и позднего ЭМП в различных типах клеточных структур (Me(Q1;Q3), %)

Таблица 3

Содержание клеток в состоянии ЭМП у пациентов в зависимости от состояния регионарных лимфоузлов (M%(Q1;Q3))

Параметр	Больные без лимфогенных метастазов (n=9)	Больные с лимфогенными метастазами (N1-2) (n=7)	p
Snail	2,5 (1,9; 5,6)	4,5 (3,0; 5,2)	p=0,56
Vimentin	12,5 (7,1; 21,4)	11,9 (9,4; 13,7)	p=0,74

Таблица 4

Характеристика прогностической модели лимфогенного метастазирования, полученной на основе регрессионного анализа

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значение	Exp (B)	95 % доверительный интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
V тип	1,513	0,452	11,187	0,001	4,538	1,871	11,011
Воспаление	-0,889	0,221	16,147	0,000	0,411	0,266	0,634

у пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи на основе изучаемых параметров. Проведенный регрессионный анализ выявил только два значимых параметра, которые оцениваются при простом морфологическом исследовании: наличие в опухоли одиночно расположенных опухолевых клеток и выраженность воспаления. Для упрощения расчета условной границы риска лимфогенного метастазирования от выраженности воспалительного инфильтрата предложено использовать медиану по выборке (17,5 %), поскольку данные не имели нормального распределения. Модель получилась значимая ($\chi^2=22,002, p<0,001$), качество подгонки модели по критерию Хосмера – Лемешова удовлетворительное ($p>0,05$, R-квадрат Найджелкерка – 0,295) (табл. 4). Показано, что наличие одиночно расположенных опухолевых клеток является более значимым показателем (B=1,513) по сравнению с выраженностью вос-

паления (B=-0,889) (табл. 4). Модель обладает невысокой чувствительностью (54,5 %), но хорошей специфичностью (89 %), что позволяет использовать ее для выявления больных с интактными лимфоузлами.

Заключение

Таким образом, подтверждена гипотеза, что часть наблюдаемых при микроскопическом исследовании одиночных опухолевых клеток находится в состоянии эпителиально-мезенхимального перехода, но молекулярные маркеры ЭМП (Snail, виментин) не являются значимыми предикторами лимфогенного метастазирования. Разработанная прогностическая модель на основе наличия в плоскоклеточных карциномах головы и шеи клеточных структур V типа и низкой выраженности воспаления позволяет выявлять больных с ПКГШ без поражения лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar; 67(2): 93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
- Philip J., James R. Maxillary squamous cell carcinoma: An 11-year retrospective study of one regional cancer centre. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct; 43(10): 1195–8. doi: 10.1016/j.ijom.2014.05.020.
- Montes D.M., Carlson E.R., Fernandes R., Ghali G.E., Lubek J., Ord R., Bell B., Dierks E., Schmidt B.L. Oral maxillary squamous carcinoma: An indication for neck dissection in the clinically negative neck. Head Neck. 2011 Nov; 33(11): 1581–5. doi: 10.1002/hed.21631.
- Yang X., Song X., Chu W., Li L., Ma L., Wu Y. Clinicopathological characteristics and outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva and hard palate. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jul; 73(7): 1429–36. doi: 10.1016/j.joms.2014.12.034.
- Boxberg M., Jesinghaus M., Dorfner C., Mogler C., Drecoll E., Warth A., Steiger K., Bollwein C., Meyer P., Wolff K.D., Kolk A., Weichert W. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. Histopathology. 2017 Jun; 70(7): 1125–1137. doi: 10.1111/his.13173.
- Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли

- и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 51–8. [Savenkova O.V., Zavyalova M.V., Bychkov V.A., Choinzonov E.L., Perelmuter V.M. Relationship between expression of matrix metalloproteinases and morphological heterogeneity, tumor differentiation and lymphogenous metastasis of squamous cell laryngeal carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1(1): 51–58. (in Russian)].
- deRuiter E.J., Oofi M.L., Devriese L.A., Willems S.M. The prognostic role of tumor infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis. Oncoimmunology. 2017 Aug 9; 6(11): e1356148. doi: 10.1080/2162402X.2017.1356148.
- Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(2): 20–6. [Bychkov V.A., Bondar L.N., Choinzonov E.L., Perelmuter V.M. Head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16(2): 20–26. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-20-26.
- Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes

- (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015 Feb; 26(2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
10. Lyons J.G., Lobo E., Martorana A.M., Myerscough M.R. Clonal diversity in carcinomas: its implications for tumour progression and the contribution made to it by epithelial-mesenchymal transitions. *Clin Exp Metastasis.* 2008; 25(6): 665–77. doi: 10.1007/s10585-007-9134-2.
11. Neelakantan D., Drasin D.J., Ford H.L. Intratumoral heterogeneity: Clonal cooperation in epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis. *Cell Adh Migr.* 2015; 9(4): 265–76. doi: 10.4161/19336918.2014.972761.
12. Cercelaru L., Stepan A.E., Mărgăritescu C., Osman A., Popa I.C., Florescu M.M., Simionescu C.E., Mărgăritescu O.C. E-cadherin, β -catenin and Snail immunorexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Rom J MorpholEmbryol.* 2017; 58(3): 761–6.
13. Göppel J., Möckelmann N., Münscher A., Sauter G., Schumacher U. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Regulating Transcription Factors in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Res.* 2017 Oct; 37(10): 5435–5440. doi: 10.21873/anticancer.11971.
14. Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clin Dev Immunol.* 2010; 2010: 701657. doi: 10.1155/2010/701657.
15. Czystowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L. The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15; 19(4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.
16. dos Santos M., Mercante A.M., Louro I.D., Gonçalves A.J., de Carvalho M.B., daSilva E.H., daSilva A.M. HIF1- α expression predicts survival of patients with HNSCC. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15; 19(4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.
17. Ames B.N., Wakimoto P. Are vitamin and mineral deficiencies a major cancer risk? *Nat Rev Cancer.* 2002 Sep; 2(9): 694–704. doi: 10.1038/nrc886.
18. Bird R.P. The Emerging Role of Vitamin B6 in Inflammation and Carcinogenesis. *Adv Food Nutr Res.* 2018; 83: 151–194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004.
19. Wei S.C., Yang J. Forcing through Tumor Metastasis: The Interplay between Tissue Rigidity and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Trends Cell Biol.* 2016; 26(2): 111–20. doi: 10.1016/j.tcb.2015.09.009.
20. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A., Havel J.J., Dalin M.G., Riaz N., Lee K.W., Ganly L., Hakimi A.A., Chan T.A., Morris L.G. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight.* 2016 Oct 20; 1(17): e89829. doi: 10.1172/jci.insight.89829.
21. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : «N1» versus «N2» TAN. *Cancer Cell.* 2009 Sep 8; 16(3): 183–94. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
22. Kumar A.T., Knops A., Swendseid B., Martinez-Outschoom U., Harshyne L., Philp N., Rodeck U., Luginbuhl A., Cognetti D., Johnson J., Curry J. Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophage Content in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019 Jul 23; 9: 656. doi: 10.3389/fonc.2019.00656.
23. Kumar D., New J., Vishwakarma V., Joshi R., Enders J., Lin F., Dasari S., Gutierrez W.R., Leef G., Ponnuram S., Chavan H., Ganaden L., Thornton M.M., Dai H., Tawfik O., Straub J., Shnyder Y., Kakarala K., Tsue T.T., Girod D.A., Van Houten B., Anant S., Krishnamurthy P., Thomas S.M. Cancer-Associated Fibroblasts Drive Glycolysis in a Targetable Signaling Loop Implicated in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Progression. *Cancer Res.* 2018; 78(14): 3769–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1076.
24. Stakheyeva M., Riabov V., Mitrofanova I., Litviakov N., Choynzov E., Cherdynseva N., Kzhyshkowska J. Role of the Immune Component of Tumor Microenvironment in the Efficiency of Cancer Treatment: Perspectives for the Personalized Therapy. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(32): 4807–4826. doi: 10.2174/1381612823666170714161703.

Поступила/Received 1.10.19
Принята в печать/Accepted 6.11.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бычков Вячеслав Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-код: 6174-4896. Researcher ID (WOS): C-8610-201. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2620-1353. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 5720054694. ORCID: 0000-0001-6176-548.

Небова Юлия Андреевна, лаборант-исследователь лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3048-4715. ORCID: 0000-0003-0484-3059.

Ларионова Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия); младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Финансирование

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Томской области (№18-415-703014).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viacheslav A. Bychkov, Senior Researcher, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: va.bych@gmail.com. Researcher ID (WOS): C-8610-201. Author ID (Scopus): 34970901200. ORCID: 0000-0003-2228-8335.

Ludmila N. Bondar, MD, pathologist, General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-8195-2018, Author ID (Scopus): 5720054694; ORCID: 0000-0001-6176-548

Julia A. Nebova, Research Assistant, Viral Oncology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0484-3059.

Irina V. Larionova, Junior Researcher, Laboratory of cancer progression biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID (Scopus): 6602197938. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Head of General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Funding

The research was funded by Russian Foundation for Basic Research and the government of the Tomsk region of the Russian Federation, grant № 18-415-703014.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Трещалина Е.М., Черкасова Ж.Р., Андропова Н.В., Лукашева Е.В., Бабаева Г., Клинский Е.Ю., Трещалин М.И., Цуркан С.А. Моделирование интернализации водорастворимых противоопухолевых цитостатиков в тонкой кишке экспресс-методом *ex vivo* с помощью хемилюминесценции. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 75–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-75-81.

For citation: Treshalina H.M., Tcherkassova J.R., Andronova N.V., Lukasheva E.V., Babayeva G., Kliniski E. Yu., Treshchalin M.I., Tsurkan S.A. Modeling of *ex vivo* internalization method of water-soluble anticancer drugs in small intestine using chemiluminescence. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 75–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-75-81.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЦИТОСТАТИКОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ EX VIVO С ПОМОЩЬЮ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Е.М. Трещалина¹, Ж.Р. Черкасова², Н.В. Андропова¹, Е.В. Лукашева³,
Г.Бабаева³, Е.Ю. Клинский², М.И.Трещалин⁴, С.А. Цуркан²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия. E-mail: treshalina@yandex.ru¹

Россия, г. Москва, 115548, Каширское шоссе, 24¹

ООО «Джейвис Диагностикс», г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 143026, ИЦ Сколково, Б. Бульвар, 42²

Российский Университет Дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6³

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»,
г. Москва, Россия⁴

Россия, г. Москва, 119021, ул. Б. Пироговская, 11⁴

Аннотация

Введение. Способность к всасыванию в тонкой кишке (интернализация) водорастворимых противоопухолевых цитостатиков определяет возможность их перорального применения. Экспресс-метод *ex vivo*, моделирующий интернализацию веществ в рамках модифицированной методики изолированного «вывернутого» отрезка тонкой кишки крысы с импульсной хемилюминесценцией, адекватен для решения поставленной задачи. **Цель исследования** – оценка всасывания в организм из тонкой кишки новых водорастворимых противоопухолевых цитостатиков с различными свойствами для доклинического изучения при пероральном введении. **Материал и методы.** В исследование включены конъюгированные с Акридином (*Acridinium NHS Ester, Toronto Research Chemicals, Canada*) цитостатики: низкомолекулярный (1) Антрафуран-Акридин (MW 0,8 кДа) и высокомолекулярные (2) Аимпила-Акридин (MW 105 кДа) и (3) L-лизин- α -оксидаза (ЛО-Акридин, MW 122 кДа). Всасывание определено в модифицированной модели изолированного «вывернутого» отрезка тонкой кишки крысы методом импульсной флэш-хемилюминесценции и пересчитано в процентах. **Результаты.** Показано, что в зависимости от молярной концентрации от 2500 (1) до 9,2–188 нмоль/л (2, 3) уровень всасывания конъюгированных с Акридином цитостатиков находится в диапазоне от 55 % (1) до 1,7–11 % (2, 3) соответственно. Уровень всасывания конъюгированного Антрафурана (55 %) согласуется с величиной известной эффективной пероральной дозы неконъюгированного цитостатика, которая была в два раза больше, чем эквивалентная парентеральная доза: 100 мг/кг против 50 мг/кг. **Заключение.** Полученные данные позволяют рассматривать экспресс-метод *ex vivo* для скрининга возможности доклинического изучения различных водорастворимых противоопухолевых цитостатиков при пероральном введении с прогнозированием стартовой дозы. Метод адекватен тестам *in vivo* и экономически целесообразен в силу быстрого ответа и малого количества тестируемого агента.

Ключевые слова: цитостатики, интернализация, тонкая кишка, экспресс-метод, *ex vivo*.

MODELING OF EX VIVO INTERNALIZATION METHOD OF WATER-SOLUBLE ANTICANCER DRUGS IN SMALL INTESTINE USING CHEMILUMINESCENCE

H.M. Treshalina¹, J.R. Tcherkassova², N.V. Andronova¹, E.V. Lukasheva³, G. Babayeva³, E.Yu. Klinski², M.I. Treshchalin⁴, S.A. Tsurkan²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: treshalina@yandex.ru¹

24, Kashirskoye shosse, 115548-Moscow, Russia¹

«JVS Diagnostics LLC», Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia²

B. Boulevard 42, 143026-Moscow, Russia²

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia³

6, Miklukho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia³

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia⁴

11, Pirogovskaya Street, 119021-Moscow, Russia⁴

Abstract

Introduction. The ability of the small intestine (internalization) to absorb water-soluble anticancer cytostatics determines the possibility of their oral administration. The ex-vivo express method that simulates the internalization of substances using a modified technique of an isolated «inverted» segment of the rat small intestine with flash chemiluminescence is adequate to solve the problem. **Objectives:** to evaluate the absorption of the new water-soluble anticancer cytostatics with different properties from the rat small intestine for preclinical study by oral administration. **Material and Methods.** Conjugated with acridinium (*Acridinium NHS Ester, Toronto Research Chemicals, Canada*) cytostatics were studied: low molecular weight (1) Anthrafuram-Acridinium (MW 0.8 kDa) and high molecular weight (2) Aimpila-Acridinium (MW 105 kDa) and (3) L-lysine- α -oxidase (LO-Acridinium, MW 122 kDa). Absorption was determined in a modified model of an isolated «inverted» segment of the rat small intestine using flash-chemiluminescence with the calculation of the relative light units (RLU). **Results.** It was shown that the absorption level of acridinium-conjugated cytostatics depending on molar concentration ranged from 55 % (1) to 1.7–11 % (2, 3) and 2500 (1) to 9.2–188 nmol/l (2, 3), respectively. The level of internalized Anthrafuram-Acridinium (55 %) was consistent with the known value of the effective non-conjugated cytostatic oral dose, which was two times higher than equitherapeutical parenteral dose: 100 mg/kg vs 50 mg/kg. **Conclusion.** The data obtained allow us to consider *ex vivo* express method for preclinical study of the various water-soluble anticancer cytostatics for screening and identification of an opportunity for oral administration and estimation of starting dose. The method has a good correlation with *in vivo* tests and economically favorable due to a quick response and small number of the tested agent.

Key words: cytostatics, internalization, rat small intestine, express-method, *ex vivo*.

Введение

В последние годы показана способность к всасыванию в тонкой кишке (интернализация) не только низко-, но и высокомолекулярных веществ [1–3]. В эксперименте моторную, секреторную и функцию всасывания веществ в кишечнике изучают на животных (крысы, кролики) в моделях изолированного отрезка кишечника (фистулы) по Тири – Велла, Тири – Павлову (с сохранением иннервации кишки) или традиционным методом в «остром» опыте по Уголеву. Последний многократно апробирован на различных животных и доказал свою результативность при исследовании процесса всасывания при использовании меченых соединений [4, 5]. Это позволяет определить уровень интернализации, что значимо для цитостатиков, предназначенных для доклинического изучения при пероральном введении.

Исследуемые агенты представляют собой противоопухолевые водорастворимые цито-

статики, дающие конъюгаты с N-гидрокси-сукцинимидным эфиром акридина (*Acridinium C2 NHS Ester, Toronto Research Chemicals, Canada*; <https://www.trc-canada.com/product-detail/?CatNum=A190925>). Все агенты изучены доклинически при разных путях введения, способны в силу различных свойств или лекарственной формы (тонкокишечные капсулы) всасываться в кишечнике и рекомендованы для перорального введения. Среди них 2 высоко молекулярных белковых агента: таргетный нековалентный комплекс Аимпила, направленный на рецепторы α -фетопротейна (АФП), ингибитор апоптоза для введения в капсулах [5–7], и фермент L-лизин- α -оксидаза (ЛО), ингибитор синтеза белка с прооксидантным действием, устойчивый к действию пищеварительных протеолитических ферментов [8–12]. В качестве низкомолекулярного препарата взят инновационный синтетический аналог антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков

Антрафуран. Он активен на опухолевых моделях парентерально и перорально и характеризуется комплексным механизмом антипролиферативной активности. Антрафуран – мультитаргетный ингибитор топоизомеразы I и II, а также ряда протеинкиназ [13–15]. Это принципиально отличает его от единственного перорального антрациклинового антибиотика идарубицина (Заведос, *Pfizer Pharma GmbH*, Германия), монотаргетного ингибитора топоизомеразы II [16, 17].

Цель исследования – оценка всасывания в тонкой кишке новых водорастворимых противоопухолевых цитостатиков с различными свойствами для доклинического изучения при пероральном введении.

Материал и методы

Животные. Использовано 11 здоровых беспородных половозрелых крыс-самок массой тела 150–200 г из питомника «Крюково», которых содержали в виварии НМИЦ при конвенциональных условиях. Для проведения эксперимента наркотизированным крысам 0,5 мг/кг золетилом (*Virbac*, Франция) выполняли аутопсию и выделяли для каждого конъюгата изолированные отрезки тонкой (тощей) кишки длиной 3–5 см из 3–4 крыс, после чего крыс умерщвляли передозировкой эфирного наркоза.

Подготовка системы. Для подготовки к опыту каждый отрезок промывали теплым раствором Рингера – Локка (37 °С) и затем быстро выворачивали для обнажения внутренней части слизистой оболочки. Один край «вывернутого» отрезка пережимали пластмассовой клипсой, заливали в полость 0,2–0,4 мл теплого раствора Рингера (инкубационная среда, ИС; *incubation medium, IM*), после чего пережимали второй конец отрезка аналогичной клипсой и помещали в емкость с ИС. Емкость с фиксированными отрезками кишки выдерживали 30 мин на шейкере, помещенном в термостат (37 °С) при постоянном перемешивании ИС для сохранения моторики кишки (рис. 1).

Уровень люминесценции в ИС измеряли до (начальный неспецифический сигнал) и после (исходный специфический сигнал) внесения тестируемых конъюгатов в различных исходных концентрациях. Через 30 мин инкубации отрезки кишки извлекали из ИС, трехкратно отмывали в теплом растворе Рингера – Локка, $t=37^{\circ}\text{C}$ и определяли уровень люминесценции в смыве с наружной стенки кишки для контроля оставшегося люминесцентного сигнала. После этого отбирали пробы ($n=3-4$) по 0,2 мл содержимого внутренней части изолированных «вывернутых» отрезков тонкой кишки для измерения специфического сигнала биоконъюгата, прошедшего через слизистую поверхность кишки. Эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями Женевской Конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990).

Оценка трансэпителиального переноса конъюгатов через стенку тонкой кишки. Измерения были выполнены на микропланшетном ридере флэш-хемилюминометре *Glomax 96* («Promega», США) по сигналу, вызванному реакцией окисления люминофора 4-(2-сукцинимидил-оксикарбонилэтил)-фенил-10-акридин-9-карбоксилат три-флюорометил сульфонат (4-(2-*Succinimidyl*oxy-carbonyl-ethyl)-phenyl-10-acridinium-9-carboxylate *Trifluoromethyl Sulfonate*, MW 0,63 кДа, *Toronto Research Chemicals*, Канада), конъюгированного с исследуемыми препаратами. Специфические характеристики измерения на люминометре: объем образца 50 мкл/лунку; активатор 1N NaOH 50 мкл/лунку; задержка между считыванием соседних лунок 1 сек; время интеграции сигнала 1 сек; время накопления сигнала 1 сек. Уровень люминесценции конъюгата определяли с помощью относительных световых единиц (*relative light units, RLU*), одна единица RLU равна одному фентомолю (10^{-15} М) АТФ. Среднее арифметическое значение.



Рис. 1. Подготовка системы «вывернутых» изолированных отрезков тонкой кишки крысы к исследованию: слева – выделение участка кишки у наркотизированной крысы; справа – термостатируемая система для изучения интернализации веществ в кишечнике

Расчет процента интернализации конъюгата. Значение RLU в образцах ИС после внесения каждого конъюгата принимали за 100 %. Через 30 мин по средним арифметическим значениям RLU, полученным от образцов внутреннего содержимого всех отрезков тонкой кишки, рассчитывали процент интернализации каждого конъюгата на 1 см и затем на всю длину кишки по формуле

$$\frac{RLU(\Sigma)/RLU(ИС) \times 100\%}{L(\Sigma)} = \frac{\%RLU}{\text{см}} \times L_k = \%RLU(\Sigma),$$

где RLU(ИС) – значение люминесцентного сигнала ИС сразу после внесения конъюгата;

RLU(Σ) – сумма значений RLU от содержимого всех отрезков тонкой кишки крысы (n=3–4) через 30 мин после внесения конъюгата;

L(Σ) – длина всех отрезков кишки (см) в системе одного конъюгата;

L_к – длина всей кишки (110 см);

%RLU/см – процент конъюгата, который переносится через 1 см кишки за 30 мин;

%RLU(Σ) – процент конъюгата, который переносится через всю длину кишки за 30 мин.

Все манипуляции выполнены в соответствии с описанной модифицированной методикой [1].

Исследованные цитостатики и их конъюгаты с Акридином

Аимпила (MW 72 кДа) – нековалентный комплекс свиного АФП и индуктора апоптоза гликозида Атрактилозида из *Atractylis Lancea* получен от ООО «Фармаксес» (Москва) в лиофилизированном виде. По результатам доклинических исследований препарат Аимпила показал эффективность при пероральном введении и рекомендован для применения в тонкокишечных капсулах [6, 7]. Конъюгат Аимпила-Акридин (MW 105 кДа) готовили по методике Р. Моро [5]. Связывание относительно небольших молекул Акридина MW 0,6 кДа с белком происходит через аминогруппу, т.е. по 55 молекул Акридина на 1 молекулу Аимпила. Концентрацию всех конъюгатов измеряли в оригинальном неразбавленном виде по методу Брэдфорда или Лоури, после разбавления ее пересчитывали с учётом фактора разбавления. Концентрация конъюгата Аимпила-Акридин после разбавления в ИС составила 1,0 мкг/мл.

Лизин-α-оксидаза (ЛО) – фермент (MW 120 кДа, удельная активность 55 Е/мг белка), ЛО получен в лиофилизированном виде [11]. ЛО эффективна при парентеральном введении при 5-кратном введении в дискретном режиме со стартовой разовой дозой 400 Е/кг; эмпирические пероральные дозы не определены [9–11]. Устойчивость ЛО в концентрации 0,17 мкМ к действию протеолитических ферментов определена в присутствии трипсина (21,7 мкМ) и химотрипсина (20 мкМ) при инкубировании (37 °С) в содержащем 0,02 М CaCl₂, 0,1 М трис–HCl буфера (рН=8,0), ошибка определения активности

ЛО <3% [9]. Конъюгат ЛО-Акридин (MW 122 кДа) готовили по той же методике [5]. Концентрация конъюгата определена по методу Брэдфорда и после разбавления в ИС составила 23 мкг/мл.

Антрафуран (MW 0,502 кДа) – метансульфонат (S)-3-[(3-амино-1-пирролидинил)карбонил]-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-b]фуран-5,10-дион, производное антра[2,3-b]фуран-3-карбоксоамида, получен в виде оранжевого мелкодисперсного порошка по методу [13]. Максимальные эффективные разовые дозы для мышей с опухолями определены эмпирически: парентеральная <50 мг/кг, пероральная <100 мг/кг [14, 15].

Конъюгат Антрафуран-Акридин (MW 0,8 кДа) готовили из лиофилизованного Антрафурана, нагревая 100 ммоль/л раствор в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) 10 мин на водяной бане при 80 °С. Затем к 800 мкл (400 мкг) раствора Антрафурана добавили 100 мкл ДМСО и 50 мкл раствора эфира Акридина в ДМСО (5 мг/мл) и смешали на вортексе без образования пены. Инкубировали при комнатной температуре 20 ч в защищенной от света пробирке. Осадок центрифугировали 10 мин при скорости 10 000 об/мин и отмывали 4-кратно от свободного Акридина, затем растворяли в 1 мл 100 мМ ФСБ. Хранили при 4 °С в защищенной от света пробирке до добавления в ИС. Концентрация конъюгата Антрафуран-Акридин была определена по методу Брэдфорд и после разбавления в ИС составила 2 мкг/мл.

Результаты

Уровень неспецифической люминесценции ИС без метки (до добавления конъюгатов) предельно мал и составляет 6–65 RLU (табл. 1, 2). Сигнал из смыва с наружной поверхности кишки также был минимальным – от 50 до 157 RLU. Следовательно, начальный и конечный сигналы были не существенны для оценки результатов всасывания конъюгатов.

Уровень люминесценции ИС после добавления 1,0 мкг/мл Аимпила-Акридина составил 1073714 RLU. Через 30 мин инкубации в просвете «вывернутых» отрезков тонкой кишки уровень люминесценции достиг диапазона 425–829 RLU. Всасывание на 1 см кишки составило 0,015 %, а на всю длину кишки крысы (110 см) – 1,7 %.

Уровень люминесценции ИС после добавления ЛО-Акридин в исходной концентрации 23 мкг/мл составил 814590 RLU. Через 30 мин инкубации в просвете «вывернутых» отрезков тонкой кишки уровень люминесценции оказался в диапазоне 2500–3540 RLU. Рассчитанная всасываемость конъюгата ЛО-Акридин на 1 см каждого отрезка тонкой кишки составила 0,1 %, для всей тонкой кишки крысы длиной 110 см – 11 %.

Уровень люминесценции ИС после добавления 2,0 мкг/мл Антрафуран-Акридин составил 2339836 RLU. Через 30 мин инкубации в просвете

Таблица 1

Люминесцентный сигнал в содержимом изолированных отрезков тонкой кишки крыс через 30 мин после внесения конъюгированных с Акридином цитостатиков в ИС

Образец		Значение RLU		
		Конъюгаты в исходной концентрации (мкг/мл)		
		АИМПИА-Акридин (1,0)	ЛО-Акридин (23,0)	Антрафуран-Акридин (2,0)
Инкубационная среда**	До внесения метки***	30	6	65
	После внесения конъюгата	1073714	814590	2339836
Содержимое отрезка тонкой кишки (3–5 см)	№1	829	2530	4534
	№2	425	3440	2396
	№3	740	3020	4720
	№4	649	3540	-
Смыв с наружной поверхности тонкой кишки крысы		50	72	157

Примечание: RLU (relativelight units) – относительные световые единицы, ** – раствор Рингера – Локка, *** – неспецифический сигнал.

Таблица 2

Всасывание конъюгированных с Акридином цитостатиков с разной молекулярной массой из тонкой кишки крысы

Конъюгат	Молекулярная масса (кДа)	Молекулярная концентрация в ИС (нмоль/л)	% всасывания из кишки за 30 мин
АИМПИА-Акридин*	105	9,2	1,7
ЛО-Акридин	122	188,0	11,0
Антрафуран-Акридин	0,8	2500,0	55,0

Примечание: * – MW Акридина 0,630 кДа (Acridinium C2 NHS Ester, Toronto Research Chemicals, Канада).

«вывернутых» отрезков тонкой кишки уровень люминесценции достиг диапазона 935–4534 RLU. Всасывание на 1 см кишки составило 0,5 %, а на всю длину кишки крысы (110 см) – 55 %. Отсутствие корреляции между концентрацией и интенсивностью сигнала Антрафуран-Акридина связано с индивидуальными особенностями каждой молекулы.

Расчитанное по люминесцентному сигналу всасывание из всей тонкой кишки крысы было различным и возрастало в зависимости от молярной концентрации изученных конъюгатов. Видно, что минимальное всасывание на уровне 1,7–11 % демонстрируют конъюгаты высокомолекулярных цитостатиков при молярной концентрации 9,2–188 нмоль/л. Максимальное всасывание на уровне 55 % показал низкомолекулярный конъюгированный Антрафуран при молярной концентрации 2500 нмоль/л (табл. 2).

Для конъюгата Антрафурана уровень всасывания в 55 % согласуется с величиной пероральной дозы 100 мг/кг, установленной при доклиническом изучении на животных с опухолью, которая была в два раза больше эквитерапевтической парентеральной дозы ~50 мг/кг [15]. Это дает основание считать, что уровень интернализации конъюгата

может быть использован для прогнозирования стартовой пероральной дозы цитостатика.

Заключение

Сочетание модифицированной методики изолированного «вывернутого» отрезка тонкой кишки крысы и импульсной хемилюминесценции в экспресс-методе *ex vivo* моделирует интернализацию в организм различных водорастворимых противоопухолевых цитостатиков. Уровень всасывания конъюгированных с Акридином цитостатиков с молекулярной массой от 0,8 кДа до 122 кДа варьирует от 55 до 1,7 % в зависимости от молярной концентрации от 2500 до 9,2 нмоль/л соответственно. Уровень всасывания Антрафурана (55 %) согласуется с соотношением эквитерапевтических разовых доз при пероральном введении: 100 мг/кг против 50 мг/кг. Полученные данные позволяют рассматривать экспресс-метод *ex vivo* в качестве скринингового для выявления возможности доклинического изучения различных противоопухолевых цитостатиков при пероральном введении с прогнозированием стартовой дозы. Метод хорошо согласуется с тестами *in vivo* и экономически целесообразен в силу быстрого ответа и малого количества тестируемого агента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yan S., Lu L., Guo Q., Hu X., Yuan Y., Li Y., Zang J. Improved pharmacokinetic characteristics and bioactive effects of anticancer enzyme delivery systems. Expert opinion on drug metabolism and toxicology. 2018; 14: 951–960. doi: 10.1080/17425255.2018.1505863.
2. Mazzaferro S., Bouchemal K., Ponchel G. Oral delivery of anticancer drugs I: general considerations. Drug Discov Today. 2013 Jan; 18(1–2): 25–34. doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.004.
3. Sparreboom A., De Jonge M. J. A., Verweij J. The use of oral cytotoxic and cytostatic drugs in cancer treatment. Eur J Cancer. 2002; 38: 1822. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00322-7.
4. Андронов Н.В., Черкасова Ж.П., Цуркан С.А., Смирнова Г.Б., Трещалина Е.М. Оценка интернализации АФП-содержащего нековалентного комплекса АИМПЛА в модели изолированного отрезка тонкой кишки крысы. Российский онкологический журнал. 2016; 21(6): 308–311. [Andronov N.B., Tcherkassova J.P., Tsurkan S.A., Smirnova G.B., Treshalina H.M. Evaluation of the internalization of AFP-containing non-covalent complexes AIMPILA in the rat model of the isolated segment of rat small intestine. Russian Journal of Oncology 2016; 21 (6): 308–311. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-308-311.
5. Tcherkassova J., Abramovich C., Moro R., Chen C., Schmit R., Gerber A., Moro R. Combination of CA125 and RECAF biomarkers for early detection of ovarian cancer. Tumour Biol. 2011 Aug; 32(4): 831–8. doi: 10.1007/s13277-011-0186-1.
6. Réti-Nagy K., Malanga M., Fenyves E., Szente L., Vámosi G., Váradi J., Bácskay I., Fehér P., Ujhelyi Z., Róka E., Vecsernyés M., Balogh G., Vasvári G., Fenyvesi F. Endocytosis of fluorescent cyclodextrins by intestinal Caco-2 cells and its role in paclitaxel drug delivery. Int J Pharm. 2015 Dec 30; 496(2): 509–17. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.049.
7. Tsurkan S., Tcherkassova J., Gorbunova V., Treshalina H. New drug AIMPILA targeted to AFP receptor: Oral anticancer therapy and biodistribution in vivo. J Clin Oncol. 2018; 36 (15_suppl): e24232–24232. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15.
8. Pokrovsky V.S., Treshalina H.M., Lukasheva E.V., Sedakova L.A., Medentzev A.G., Arinbasarova A.Yu., Berezov T.T. Enzymatic properties and anticancer activity of L-lysine alpha-oxidase from Trichoderma cf. aureoviride Rifai VKMF-4268D. Anticancer Drugs. 2013 Sep; 8(24): 846–851. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283362f2e.
9. Покровский В.С., Трещалина Е.М., Лукашева Е.В., Седакова Л.А. Разработка режима внутривенного введения лизин-альфа-оксидазы из Trichoderma cf. aureoviride Rifai vkmf-4268 под контролем переносимости и эффективности лечения. Российский онкологический журнал. 2013; 2: 10–14. [Pokrovsky V.S., Treshalina H.M., Lukasheva E.V., Sedakova L.A. Development of intravenous administration of L-lysine-alpha-oxidase from Trichoderma cf. aureoviride Rifai VKMF-4268D regime controlled by safety and efficacy of treatment. Russian Journal of Oncology. 2013; 2: 10–14. (in Russian)].

10. Kusakabe H., Kodama K., Kuninaka F., Yoshino Y., Misono H., Soda K. A new antitumor enzyme, L-lysine alpha-oxidase from Trichoderma viride. Purification and enzymological properties. J Biol Chem. 1980. 255: 976–981.
11. Lukasheva E.V., Ribakova Y.S., Fedorova T.N., Makletsova M.G., Arinbasarova A.Y., Medentzev A.G., Berezov T.T. Isolation and properties of L-Lysine α -oxidase from Trichoderma cf. aureoviride Rifai VKMF-4268D. Microbiologia. 2012; 81: 594–594. doi: 10.1134/S0026261712050037.
12. Asano Y., Yasukawa K. Identification and development of amino acid oxidases. Curr Opin Chem Biol. 2019 Apr; 49: 76–83. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.10.020.
13. Щекотихин А.Е., Трещалина Е.М., Трещалин И.Д. Пероральные противоопухолевые агенты и метод лечения рака. Патент РФ № 2639479. 2017. [Shchekotikhin A.E., Treshalina H.M., Treshalin I.D. Oral anticancer agents and method of treatment of cancer. Russian patent № 2639479. 2017. (In Russian)].
14. Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Treshalin M.I., Nikitin A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E. Development and pharmaceutical evaluation of the anticancer Anthrafurin/Cavitron complex, a prototypic parenteral drug formulation. Eur J Pharm Sci. 2017 Nov 15; 109: 631–637. doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.025.
15. Tikhomirov A.S., Lin C.Y., Volodina Y.L., Dezhenkova L.G., Tatarskiy V.V., Schols D., Shitil A.A., Punit Kaur, Pin Ju Chueh, Shchekotikhin A.E. New antitumor anthra [2, 3-b] furan-3-carboxamides: Synthesis and structure-activity relationship. Eur J Med Chem. 2018 Mar 25; 148: 128–139. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.027.
16. Заведос. Лекарственный справочник ГЭОТАР [Интернет]. URL: <https://www.lsgeotar.ru/zavedos-3422.html>. (дата обращения: 16.04.2019). [Zavedos. Medicinal guide GEOTAR [Internet]. URL: <https://www.lsgeotar.ru/zavedos-3422.html>. (cited: 16.04.2019). (in Russian)].
17. Amin M., Pourshohob A., Kheirollah A., Afrakhteh M., Gholami-Borujen F., Zeinali M., Jamalane M. Specific delivery of idarubicin to HER2-positive breast cancerous cell line by trastuzumab-conjugated liposomes. J Drug Delivery Sci Technol. 2018; 47: 209–214. doi: 10.1016/j.jddst.2018.07.017.

Поступила/Received 16.04.19
Принята в печать/Accepted 24.06.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трещалина Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: treshalina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Черкасова Жаннета Рашидовна, кандидат химических наук, генеральный директор ООО «Джейвис Диагностика», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9074-7233.

Андронов Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3193-4685.

Лукашева Елена Васильевна, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. акад. Т.Т. Березова, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1029-5770.

Бабаева Гулялек, аспирант кафедры биохимии им. акад. Березова Т.Т., Медицинский институт, Российский университет дружбы народов (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-5781-7925.

Клинский Евгений Юрьевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностика», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия).

Трещалин Михаил Иванович, старший научный сотрудник лаборатории химиотерапии и фармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» (г. Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Цуркан Сергей Александрович, кандидат фармакологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, ООО «Джейвис Диагностика», ИЦ Сколково (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0030-1802.

Финансирование

Публикация подготовлена при частичной поддержке Программы РУДН «5-100».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Коллектив авторов выражает особую благодарность проф. Андрею Егоровичу Щекотихину за предоставление ценного противоопухолевого препарата Антрафурана для исследований и всестороннюю поддержку.

ABOUT THE AUTHORS

Helen M. Treshalina, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Cell Immunology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). E-mail: treshalina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3878-3958.

Janneta R. Tcherkassova, PhD, CEO of JVS Diagnostics LLC; Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0030-1802.

Natalia V. Andronova, PhD, Researcher, Laboratory of Radionuclide and Radiation Technologies in Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3193-4685.

Elena V. Lukashva, Professor, Department of Biochemistry n.m. of Acad. T.T. Berezov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1029-5770.

Gulalek Babayeva, Postgraduate, Department of Biochemistry n.m. of Acad. T.T. Berezov, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5781-7925.

Evgueni Yu. Klinski, PhD, Head of the Laboratory of Markers and New Methods of Tumor Diagnostics, «JVS Diagnostics LLC» Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia).

Michail I. Treshchalin, Researcher, Laboratory of Chemotherapy and Pharmacology, Gause Institute of New Antibiotics (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5652-8686.

Sergei A. Tsurkan, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Markers and New Methods of Diagnosis of Tumors «JVS Diagnostics LLC» Skolkovo Innovation Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0030-1802.

Funding

The publication was prepared with the partial support of the «RUDN University Program 5-100».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Professor Andrey E. Shchekotikhin for providing valuable promising anticancer agent Anthrafuran and comprehensive support.

Для цитирования: Дубовцева И.Ю., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Роль сиртуина 1 в регуляции клеток меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-82-89.
For citation: Dubovtseva I. Yu., Akseenenko M. B., Ruksha T. G. Role of sirtuin 1 in regulation of melanoma cell proliferation. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-82-89.

РОЛЬ СИРТУИНА 1 В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ

И.Ю. Дубовцева, М.Б. Аксененко, Т.Г. Рукша

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Россия, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Аннотация

Меланома кожи остается одним из самых опасных злокачественных новообразований среди населения со светлым типом кожи. Поиск новых эффективных способов лечения, включая терапию, основанную на выборе молекулярных мишеней, – одна из основных и сложных задач в изучении меланомы. Среди направлений экспериментальной онкологии выделяется исследование роли микроРНК, которые участвуют во многих физиологических и патологических процессах на эпигенетическом уровне. Ранее было выявлено, что уровень miR-204-5p снижается в злокачественных новообразованиях, в частности при меланоме кожи. Основной целью данной работы было определение функциональной роли гена-мишени miR-204-5p SIRT1 в патогенезе меланомы кожи. По итогам бионформатического анализа были идентифицированы гены-мишени данной микроРНК, влияющие на апоптоз, пролиферацию и жизнеспособность клеток. Оценка уровня пролиферации клеток меланомы под воздействием малых интерферирующих РНК осуществлялась при помощи МТТ-теста и флуоресцентной микроскопии. Определение относительной активности люциферазы проводилось с использованием нуклеотидной последовательности ДНК 3'-некодирующей области гена SIRT1 и синтетического аналога miR-204-5p in vitro. Результаты двойного люциферазного теста показали, что miR-204-5p подавляет экспрессию SIRT1 посредством связывания с его 3'-некодирующей областью. Пролиферативная активность клеток меланомы снижалась через 48 ч в клетках меланомы после осуществления селективного нокадауна SIRT1. Результаты флуоресцентной микроскопии показали однонаправленную тенденцию с результатами МТТ-теста. МикроРНК miR-204-5p может регулировать пролиферацию клеток меланомы посредством воздействия на SIRT 1, который, в свою очередь, воздействует на активность процессов внутриклеточной сигнализации, имеющих отношение к динамике клеточного цикла.

Ключевые слова: меланома, siRNA, miR-204-5p, микроРНК, сиртуин 1, гены-мишени, апоптоз.

ROLE OF SIRTUIN 1 IN REGULATION OF MELANOMA CELL PROLIFERATION

I.Yu. Dubovtseva, M.B. Akseenenko, T.G. Ruksha

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation Ministry of Health Care, Krasnoyarsk, Russia
1, P. Zheleznyaka Street, 660022, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Abstract

Melanoma remains one of the most dangerous skin cancers among fair-skinned population. The search for new effective treatments, including therapy based on the selection of molecular targets, is one of the main and difficult tasks in the study of melanoma. One of the trends in experimental oncology is the study of microRNA's role in carcinogenesis. MicroRNAs are involved in many physiological and pathological processes, including cell proliferation, differentiation, migration, invasion, and carcinogenesis. It has been previously revealed that miR-204-5p levels are reduced in malignant tumors, in particular, in skin melanoma. The aim of this study was to determine the functional role of SIRT1 as a direct target of miR-204-5p in the pathogenesis of skin melanoma. Bioinformatics analysis allowed identification of microRNA target genes that affected apoptosis, proliferation

and cell viability. The level of proliferation of melanoma cells under the influence of small interfering RNA was estimated using the MTT test and fluorescence microscopy. Luciferase Reporter assay was performed to evaluate whether SIRT1 was a target of miR-204-5p. Relative luciferase activity was calculated 48 hours after transfection with miR-204-5p mimic. The MTT test showed that the proliferative activity of melanoma cells decreased 72 hours after siRNA SIRT1 knockdown. Fluorescent microscope revealed the same tendency in SIRT1 siRNA transfected cells. Mechanistic studies revealed that miR-204-5p repressed the expression of SIRT1 through binding to its 3' UTR. Therefore, miR-204-5p can regulate melanoma cell proliferation by targeting SIRT1 which can affect intercellular signaling systems related to cell cycle.

Key words: melanoma, siRNA, miR-204-5p, miRNA, sirtuin 1, target genes, apoptosis.

Введение

Меланома кожи (МК) – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая является самым опасным злокачественным новообразованием кожи, встречающимся среди населения со светлым типом кожи [1, 2]. Воздействие ультрафиолетового излучения, в том числе и кратковременное, и присутствие специфических фенотипических характеристик – светлый цвет кожи, светлые или рыжие волосы, веснушки, более 10 диспластических невусов, а также более 100 обычных приобретенных меланоцитарных невусов – являются установленными факторами риска для развития меланомы кожи [3–6]. Во всем мире на протяжении последних лет наблюдается рост уровня заболеваемости меланомой среди лиц со светлым типом кожи [7]. Лечение меланомы на ранних стадиях в большинстве случаев проходит успешно, однако при диссеминированной МК результаты терапии неудовлетворительные [8]. Поиск новых терапевтических направлений, в том числе на основе выбора молекулярных мишеней при лечении МК, является одной из ключевых задач современной онкологии.

Одной из тенденций экспериментальной онкологии является изучение некодирующих РНК. МикроРНК – эндогенные одноцепочечные молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов. МикроРНК играют важную роль в регуляции многих физиологических и патологических процессов [9]. Анализ экспрессии микроРНК при различных злокачественных новообразованиях человека предполагает использовать их в качестве потенциальных биомаркеров опухоли [10]. Традиционно считается, что микроРНК негативно регулируют экспрессию генов посредством связывания с 3' нетранслируемым регионом целевой мРНК, приводя к деградации или репрессии трансляции данной мРНК [11]. МикроРНК miR-204-5p относится к одной из минимально экспрессируемых микроРНК в клетках меланомы по сравнению с меланоцитарными невусами [12]. Показано, что восстановление уровня miR-204-5p в опухолевых клетках приводит к изменению выраженности их пролиферации, миграции и инвазии [13]. Помимо этого, определено, что эктопическая экспрессия miR-204-5p в клетках меланомы вызывает потерю резистентности к вемурафенибу, а также изменяет

уровни компонентов сигнального каскада MAPK, принимающего ключевое участие в регуляции пролиферации клеток меланомы [14].

Целью исследования являлось определение функциональной роли гена-мишени miR-204-5p сиртуина 1 (SIRT1) в патогенезе меланомы.

Материал и методы

Эксперименты проводились на клеточных линиях меланомы человека BRO. Клеточная линия меланомы BRO была предоставлена ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск, Россия). Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (Gibco, Life Technologies, Пейсли, Великобритания) с 10 % фетальной бычьей сывороткой (FBS; Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., Нью-Йорк, США) при 37 °C и 5 % CO₂ в CO₂-инкубаторе Sanyo MSO-5AC (Sanyo MSO-5AC; Sanyo Electric Co., Ltd., Осака, Япония).

Поиск и анализ генов-мишеней для miR-204-5p осуществлен с помощью четырех независимых баз данных: TargetScan (версия 7.0; <http://www.targetscan.org>), miRDB (версия 5.0; <http://mirdb.org/mirdb>), miRTarBase (версия 4.5; <http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/>), miRWalk 2.0 (<http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/>). На следующем этапе выбирались гены-мишени miR-204-5p, которые были общими для всех вышеперечисленных баз данных. Далее были выделены гены-мишени, TargetScore которых в базе miRDB был 80 и выше. После этого выбраны гены-мишени, функциональная роль которых была ассоциирована с регуляцией процесса клеточной пролиферации. Для характеристики молекулярных и биологических различий был проведен анализ генных онтологий (биологических процессов и молекулярных функций) при помощи системы PANTHER v10.0. (www.pantherdb.org). В анализ включены онтологии со статистической значимостью $p < 0,05$.

На первом этапе осуществлялись дизайн и подбор последовательности малых интерферирующих РНК, а также выбор скрамблированных последовательностей при помощи программы siDirect 2 (<http://sidirect2.rnai.jp>) [15]. После анализа программой выдавалось несколько последовательностей малых интерферирующих РНК, из которых выбиралась одна, соответствующая следующим

требованиям: длина последовательности – 20–25 нуклеотидов, содержание G/C нуклеотидов 35–55 %, на 3' каждой из цепей добавлялся неспаренный дезоксидинуклеотид dTdT (для увеличения стабильности дуплекса и эффективности загрузки siРНК в комплексе с RISC), при анализе последовательности siРНК с помощью системы BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) не обнаруживались транскрипты других генов, полностью комплементарные последовательности выбранных siРНК, отобранные последовательности не должны были содержать нуклеотидных повторов, а также более 3 одинаковых нуклеотидов подряд.

Для оценки специфичности нокдауна и вызываемых ими побочных изменений в клетке применялся отрицательный контроль. При этом использовались скрамблированные siРНК, которые имели тот же нуклеотидный состав, что и целевые siРНК, но другую нуклеотидную последовательность. Малые интерферирующие РНК были подобраны при помощи программы Wizard Software v.3.1. (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Юджин, США). Синтез siРНК и их скрамблированных последовательностей осуществлялся компанией ООО «Синтол» (г. Москва, Россия).

Трансфекция siРНК в клетки меланомы линии BRO осуществлялась при достижении клетками 70 % конfluence с помощью Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific, Inc, Карлсбад, США).

Оценка пролиферации/жизнеспособности клеток меланомы осуществлялась на основе МТТ-теста. Для этого клетки меланомы культивировали в 24-луночном планшете без каких-либо вмешательств 24 ч. По достижении клеточной концентрации 3×10^6 в 500 мкл питательной среды RPMI-1640 с L-глутамином (Gibco, Life Technologies, Пейсли, Великобритания) и 10 % фетальной бычьей сывороткой (FBS; Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., Нью-Йорк, США) была заменена питательная среда и клетки трансфицировались малыми интерферирующими РНК к SIRT 1. Трансфекция проводилась при помощи Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific, Inc, Карлсбад, США) с малыми интерферирующими смысловыми, анти-смысловыми, скрамблированными РНК к SIRT 1 согласно инструкции производителя. По истечении 24 ч трансфекции из лунок удалялась питательная среда, клетки промывались фосфатно-буферным раствором (Phosphate Buffered Saline, VWR International, LL AMRESCO, Солон, США), трипсинизировались с использованием Trypsin-EDTA (Gibco; Thermo Fisher Scientific, Пейсли, Великобритания) и рассеивались в 96-луночный планшет в концентрации 1×10^4 клеток в 1 мл по 100 мкл в лунку. После клетки инкубировались еще в течение 24 ч при 37 °C в 5 % CO₂ в CO₂-инкубаторе (Sanyo MSO-5AC; Sanyo Electric Co., Ltd., Осака, Япония).

В дальнейшем питательная среда удалялась, в каждую лунку добавлялся раствор 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид (МТТ) (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Юджин, США) в концентрации 5 мг/мл, в соотношении 15 мкл раствора МТТ и 135 мкл питательной среды. Клетки с раствором МТТ инкубировались 4 ч при 37 °C с 5 % содержанием CO₂ в CO₂-инкубаторе. По интенсивности накопления формазана, который имеет фиолетовую окраску, оценивалась метаболическая активность клеток в лунках через 24, 48 и 72 ч после трансфекции. Измерения проводили на спектрофотометре Efos-9305 (Shvabe Photosystems, г. Москва, Россия) на длине волны 560 нм. Отрицательным контролем являлась культура клеток меланомы без воздействия малых интерферирующих РНК. Негативным контролем являлись клетки, трансфицированные со скрамблированными малыми интерферирующими РНК. Эксперимент проводили в трех технологических повторах.

Для проведения флуоресцентной микроскопии 150 мкл трансфицированных клеток меланомы в концентрации 5×10^4 клеток/мл рассеивали в 96-луночный планшет и инкубировали 24 ч при 37 °C в 5 % CO₂. По прошествии 24, 48 и 72 ч клетки окрашивали с использованием CyQUANT Direct Cell Proliferation Assay (Thermo Fisher Scientific, Орегон, США) в соответствии с протоколом производителя. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре проводили флуоресцентную микроскопию ($\times 460$) с использованием системы флуоресцентной визуализации клеток Fluid® Cell Imaging Station (Fluid Software, версия № 22809; Thermo Fisher Scientific, Inc., Юджин, США). Подсчёт производится в 10 полях зрения. Ядра пролиферирующих клеток окрашивались в зелёный цвет, тогда как непролиферирующие ядра живых клеток оставались неокрашенными. Эксперимент проводили в трех технологических повторах.

Функциональная валидация SIRT1 как гена-мишени miR-204-5p в клетках меланомы выполнялась на основе двойного люциферазного теста. С этой целью произведены синтез нуклеотидной последовательности ДНК 3'-некодирующей области гена SIRT1 человека, клонирование синтезированного фрагмента ДНК, вставка в плазмидный вектор системы The Ambion® pMIR-REPORT Luciferase miRNA Expression Reporter Vector System (Invitrogen™, Applied Biosystems, Фостер, США) по сайтам рестрикции, которые были рекомендованы производителем плазмидного вектора. Состав вышеуказанного вектора включал репортерную плазмиду со вставкой гена ренилловой люциферазы и нормировочную плазмиду β-галактозидазы в соотношении 10:1. Далее осуществлялась работа готовой конструкции плазмидного вектора со встроенными фрагментами ДНК до количества 20 мкг. Осуществлена трансфекция конструкции в клетки меланомы линии BRO при помощи

Таблица

Гены-мишени miR-204-5p, участвующие в регуляции клеточной пролиферации

Название гена-мишени	Target score*	Биологические процессы
FOXC1 (forkhead box C1)	91	Пролиферация, миграция клеток, негативная регуляция митотического цикла
SIRT1(sirtuin 1)	90	Пролиферация клеток, связывание с белками, ионами металлов, кератиновыми нитями, участие в клеточном иммунном ответе, поддержание гомеостаза триглицеридов и холестерина, организация хроматина, ангиогенез, эксцизионная репарация ДНК в ответ на УФ-индуцированное повреждение клетки, позитивная регуляция p53 зависимого апоптоза
TGFBR1 (TGF beta receptor 1)	82	Позитивная регуляция клеточной пролиферации и миграции, апоптоз, ангиогенез, индуцирование серин-треонин протеинкиназной активности
USP47 (ubiquitin specific peptidase 47)	80	Пролиферация, клеточная дифференцировка

Примечание: * – по результатам базы данных miRDB, версия 5.0.

Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific, Inc, Карлсбад, США). Отрицательными контролями служили: исходная культура клеток меланомы линии BRO (интактные клетки без трансфекции); плазмидная ДНК без вставки нуклеотидной последовательности ДНК 3'-некодирующей области гена SIRT1; клетки, трансфецированные мимиком (синтетическим аналогом) miR-204-5p mirVana®miRNA (Ambion, ThermoFisher Scientific, USA) (без плазмиды) с конечным содержанием имитатора (мимика микроРНК) 30 нМ. В качестве положительного контроля использовали клетки, трансфецированные вектором: плаزمида pcDNA 3.1 (+), модифицированная pcDNA3m3-c_{gre}GFP2+ (GFP из *Clytia gregaria*, мутированный для созревания при 37 °C) в концентрации, эквивалентной концентрации репортерного гена (GFP вектор был любезно предоставлен лабораторией фотобиологии ФГБНУ «Института биофизики» Сибирского отделения Российской академии наук обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск). Контроль эффективности трансфекции производился путём определения процента трансфецированных клеток с помощью метода флуоресцентной микроскопии на приборе Invitrogen™ EVOS™ FLoid™ Cell Imaging Station (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Юджин, США).

Через 24 ч после трансфекции опухолевых клеток выполнялась оценка люциферазной активности с помощью набора Dual-Light® Systems (Applied Biosystems, Фостер, США). Для этого в клеточные лизаты последовательно добавлялись: буфер А (Dual-Light® Systems Applied Biosystems, Фостер, США); субстрат Galacton-Plus® в соотношении 1:100 с буфером В (Dual-Light® Systems Applied Biosystems, Фостер, США), содержащий люциферин из расчёта 100 мкл на лунку. Измерение люциферазной и β-галактозидазной активности проводилось при помощи планшетного люминометра Mithras LB 940 Multimode Reader (Berthold

Technologies, GmbH&Co, Berthold, Германия). Коэффициент люминесценции рассчитывался как отношение люминесценции люциферазы к люминесценции β-галактозидазы для каждой лунки по отдельности.

Статистическая значимость рассчитывалась критерием Стьюдента для зависимых выборок и U-тестом Манна – Уитни в программном пакете для статистического анализа «Statistica 12.0» компании StatSoft. Результаты считались значимыми при p<0,05. Данные представляли в виде среднего и его стандартной ошибки.

Результаты

На основе биоинформатического анализа для miR-204-5p выявлено 235 генов-мишеней, участвующих в 32 биологических процессах. Общими в четырех примененных базах данных являлись 36 генов, имеющих target score в базе miRDB от 80 и выше. Проведен анализ генных онтологий молекулярных и биологических паттернов при помощи системы PANTHER версия 10.0. При помощи вышеуказанной базы данных установлена функциональная роль генов-мишеней, которые были определены по результатам нескольких биоинформационных систем анализа. Среди них были выявлены гены-мишени, биологические паттерны которых связаны с процессом клеточной пролиферации (таблица).

Описаны 34 сигнальных механизма, в реализации которых принимают участие вышеуказанные гены-мишени miR-204-5p. Среди них можно выделить сигнальный путь апоптоза, кадгеринов, эндотелина, p53, сигнальный путь Wnt, сигнальный путь хемокинов и цитокинов при воспалении.

На следующем этапе были проанализированы потенциальные сайты связывания miR-204-5p с выявленными генами-мишенями при помощи баз данных: TargetScanHuman Release 7.1 (<http://www.targetscan.org>), база данных miRDB (<http://mirdb.org/miRDB/>) и microRNA.org (<http://www.microRNA.org>).

micogna.org). Выявлено, что для генов SIRT1 сайт связывания miR-204-5p с мРНК имеет высокую степень комплементарности нуклеотидов в не-транслируемой области.

Для валидации SIRT1 как гена-мишени miR-204-5p была выполнена оценка относительной люциферазной активности репортерной конструкции. Проведение флуоресцентной микроскопии с GFP-плазмидой показало наличие более 50 % клеток, имеющих характерное зеленое свечение, что позволяет говорить об эффективности проведенной трансфекции и об отсутствии ложноотрицательной реакции (рис. 1).

Относительная люциферазная активность в отрицательном контроле (плазмида без вставки) составила $1,27 \pm 1,45$. В интактных клетках (без проведения трансфекции) люциферазное свечение не выявлялось, что указывало на отсутствие ложноположительной люциферазной реакции в образцах. Относительная люциферазная активность в лизатах опухолевых клеток меланомы линии BRO с трансфекцией репортерной конструкции составила $10,50 \pm 2,04$. В клетках, которые инкубировались с мимиком (имитатором) miR-204-5p, люциферазная активность значительно снизилась и составила $0,25 \pm 0,11$ ($p=0,001$). Таким образом, двойной люциферазный репортерный анализ показал, что микроРНК miR-204-5p ингибирует люциферазную активность репортерных систем,

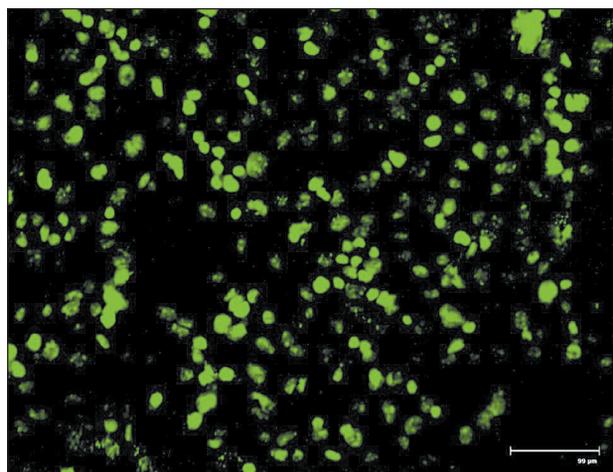


Рис. 1. Микрофото. GFP-трансфицированные клетки меланомы линии BRO, детекция методом флуоресцентной микроскопии. Наличие характерного зеленого свечения клеток меланомы при флуоресцентной микроскопии подтверждает эффективность трансфекции репортерной плазмиды. Флуоресцентная микроскопия, $\times 460$

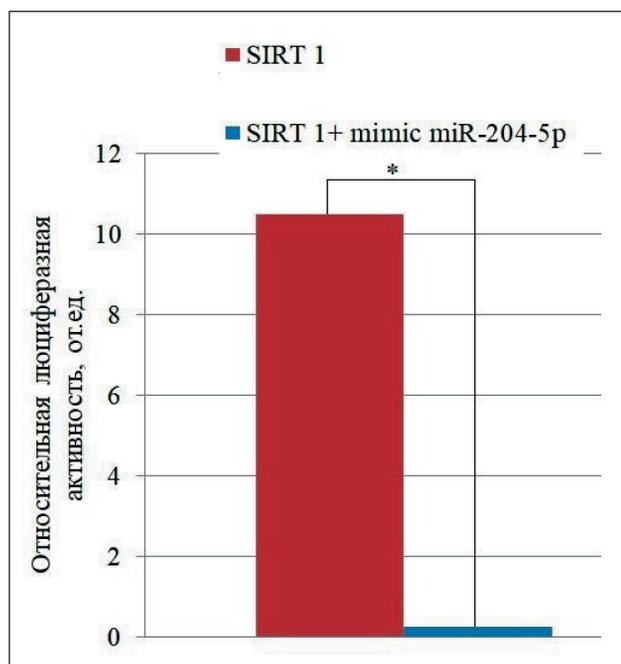


Рис. 2. Относительная активность ренилловой люциферазы через 48 ч после трансфекции мимика miR-204-5p в клетках меланомы линии BRO. Нормализацию активности ренилловой люциферазы осуществляли по β -галактозидазной активности. Примечание: * – статистически значимые различия при воздействии на клетки плазмиды SIRT1 без и после добавления имитатора miR-204-5p ($p=0,021$)

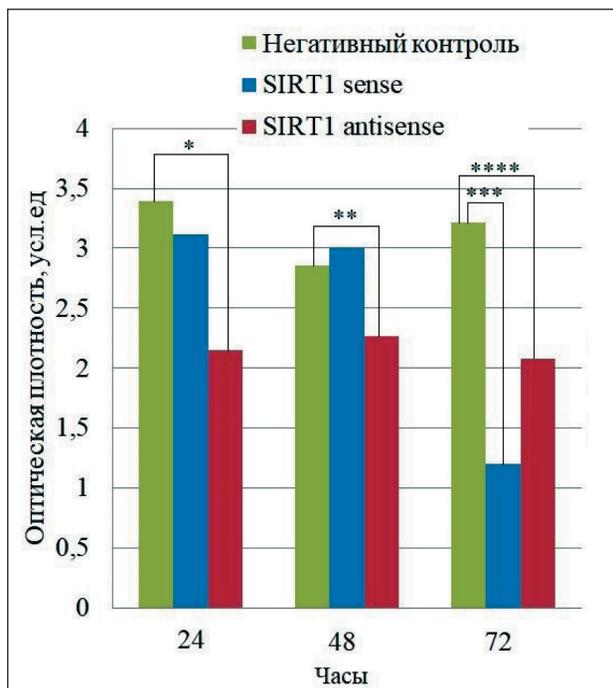


Рис. 3. Результаты MTT-теста в клетках меланомы линии BRO после «сайленсинга» гена SIRT1 малыми интерферирующими РНК.

Примечание: * – статистически значимые различия пролиферативной активности клеток меланомы линии BRO, трансфицированных малыми интерферирующими РНК к SIRT1, и клетками контроля через 24 ч после трансфекции ($p=0,0300$); ** – статистически значимые различия пролиферативной активности клеток меланомы линии BRO, трансфицированных малыми интерферирующими РНК к SIRT1, и клетками контроля через 48 ч после трансфекции ($p=0,037$); ****/**** – статистически значимые различия пролиферативной активности клеток меланомы линии BRO, трансфицированных малыми интерферирующими РНК к SIRT1 и клетками контроля через 72 ч после трансфекции ($p=0,033/0,031$)

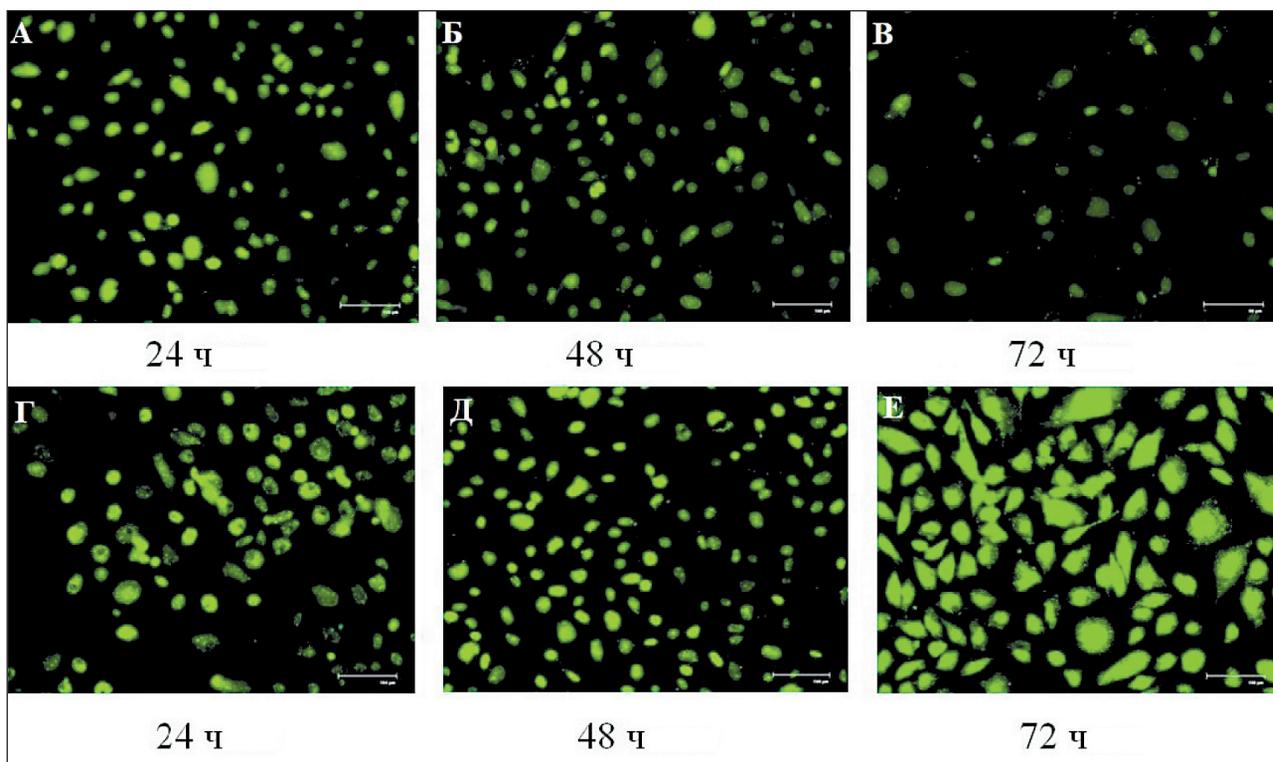


Рис. 4. Микрофото. Оценка клеточной пролиферации клеток меланомы линии BRO методом флуоресцентной микроскопии с использованием системы детекции CyQUANT после трансфекции малых интерферирующих РНК к SIRT1 и трансфекции скрамблированных последовательностей РНК: а) через 24 ч после трансфекции малых интерферирующих РНК к SIRT1; б) через 48 ч после трансфекции малых интерферирующих РНК к SIRT1; в) через 72 ч после трансфекции малых интерферирующих РНК к SIRT1; г) через 24 ч после трансфекции скрамблированных последовательностей РНК; д) через 48 ч после трансфекции скрамблированных последовательностей РНК; е) через 72 ч после трансфекции скрамблированных последовательностей РНК. Ядра пролиферирующих клеток окрашивались в зелёный цвет, тогда как ядра непролиферирующих живых клеток оставались неокрашенными. Флуоресцентная микроскопия, $\times 460$

содержащих нетранслируемую область гена SIRT1 на 14,29 % (рис. 2).

При трансфекции малых интерферирующих РНК гена SIRT1 в клетки меланомы с последующим осуществлением МТТ-теста выявлено, что пролиферативная активность клеток меланомы снижалась через 72 ч в клетках, где был осуществлен селективный нокадаун SIRT1, но не в контрольной серии экспериментов (рис. 3).

В результате визуализации клеток методом флуоресцентной микроскопии с использованием CyQUANT Direct Cell Proliferation Assay установлено, что под воздействием смысловой интерферирующей РНК к SIRT1 клеточная пролиферация уменьшилась на третьи сутки в полтора раза ($p=0,048$). Уменьшилась жизнеспособность клеток под воздействием антисмысловой интерферирующей РНК к SIRT1 в два раза ($p=0,036$). У клеток под воздействием скрамблированными интерферирующими РНК к SIRT1 пролиферация увеличилась в 2,5 раза ($p=0,017$) (рис. 4).

Обсуждение

По результатам биоинформатического анализа miR-204-5p является регулятором нескольких сигнальных путей, участвующих в канцерогенезе,

таких как меланогенез, сигнальный путь эстрогенов, нарушение транскрипции при раке, регуляции плюрипотентных стволовых клеток. Биоинформатический анализ показал, что SIRT1 является геном-мишенью для miR-204-5p. По данным других авторов, белки SIRT1 дифференциально экспрессируются в меланоме [16]. SIRT1 представляет собой гистондеацетилазу класса III (HDAC), которая может деактивировать гистоны или многие негистоновые белки, включая p53, NF- κ B, AP-1 и PGC-1 α [17, 18]. SIRT1 играет важную роль в регуляции апоптоза, транскрипции, участвует в устранении поврежденной ДНК и может служить потенциальной мишенью для терапии злокачественных новообразований [19]. Есть данные, что SIRT1 способствует сохранению жизнеспособности опухолевых клеток при раке поджелудочной железы [20], легких [21], лимфоме [22] путем ингибирования SIRT1-опосредованных сигнальных путей. Вместе с тем роль SIRT1 в регуляции пролиферации клеток меланомы остается малоизученной. В этой связи было определено изменение пролиферации клеток меланомы после трансфекции малыми интерферирующими РНК к SIRT1.

С учетом данных, полученных при помощи биоинформатического анализа, была создана генная

конструкция для определения SIRT1 как функциональной мишени miR-204-5p. При сравнительном анализе клеток, содержащих синтетический аналог микроРНК, и контроля были получены результаты, свидетельствующие об изменении относительного уровня люциферазной активности. Полученные результаты подтверждают, что SIRT1 является функциональной мишенью для miR-204-5p. С учетом этого стоит отметить наличие литературных данных, указывающих, что снижение уровня SIRT1 в опухолевых клетках ведет к изменению экспрессии и функционирования регулятора клеточного цикла ингибитора циклин-зависимой киназы 1A p21 [23]. В другом исследовании показано, что SIRT1 может индуцировать активацию сигнального каскада MAPK [24], являющегося одним из ключевых регуляторов пролиферации клеток меланомы. SIRT1 относится к классу полифункциональных белков, который посредством ферментативной активности регулирует многочисленные процессы в клетках,

включая резистентность к апоптозу, адгезию и межклеточную коммуникацию, продукцию цитокинов при воспалении. Исходя из этого, можно предположить, что SIRT1 может принимать участие в изменении пролиферации клеток меланомы, функционируя как мишень miR-204-5p и опосредуя ее эффекты.

Заключение

На основании выполненного исследования выявлено, что воздействие на 3'UTR- гена SIRT1 приводит к изменению уровня продукции генов репортерной конструкции и изменению люциферазной активности в клетках меланомы линии BRO при воздействии имитатором miR-204-5p. Проведение нокдауна гена SIRT1 малыми интерферирующими РНК в клетках меланомы линии BRO приводит к изменению пролиферативной активности в клетках данного типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Молочков В.А., Демидова Л.В. Меланоцитарные невусы и меланома кожи. М., 2012. 112 с. [Molochkov V.A., Demidova L.V. Melanocytic nevi and skin melanoma. Moscow, 2012. 112 p. (in Russian)].
2. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2010. 920 с. [Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Oncology. Moscow, 2010. 920 p. (in Russian)].
3. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Picconi O., Boyle P., Melchi C.F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005; 41: 45–60. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.016
4. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Picconi O., Melchi F.C., Boyle P. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005; 40: 41–59. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.034.
5. Berwick M., Buller D.B., Cust A., Gallagher R., Lee T.K., Meyskens F., Pandey S., Thomas N.E., Veierød M.B., Ward S. Melanoma epidemiology and prevention. Cancer Treat Res. 2016; 167: 17–49. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_2.
6. Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5(8): 739–753. doi: 10.1186/s13104-015-1459-3.
7. Fortes C., Vries E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. Int J Dermatol. 2008 Apr; 47(4): 319–28. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03653.x.
8. Wang Z. MicroRNA: A matter of life or death. World J Biol Chem. 2010; 1: 41–54. doi: 10.4331/wjbc.v1.i4.41.
9. Chen Z., Li Z., Soutto M., Wang W., Piazuolo M.B., Zhu S., Guo Y., Maturana M.J., Corvalan A.H., Chen X., Xu Z., El-Rifai W. Integrated analysis of mouse and human gastric neoplasms identifies conserved microRNA networks in gastric carcinogenesis. Gastroenterology. 2019 Mar; 156(4): 1127–1139.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.052.
10. Celano M., Rosignolo F., Maggisano V., Pecce V., Iannone M., Russo D., Bulotta S. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. Int J Genomics. 2017; 7: 32–43. doi: 10.1155/2017/6496570.
11. Lai X., Wolkenhauer O., Vera J. Understanding microRNA-mediated gene regulatory networks through mathematical modelling. Nucleic Acids Res. 2016 Jul 27; 44(13): 601935. doi: 10.1093/nar/gkw550.
12. Palkina N., Komina A., Aksenenko M., Moshev A., Savchenko A., Ruksha T. MiR-204 and miR-3065 exert antitumor effect on melanoma cells. Oncol Lett. 2018 Jun; 15(6): 8269–8280. doi: 10.3892/ol.2018.8443.
13. Toda H., Kurozumi S., Kijima Y., Idichi T., Shinden Y., Yamada Y., Arai T., Maemura K., Fujii T., Horiguchi J., Natsugoe S., Seki N. Molecular pathogenesis of triple-negative breast cancer based on microRNA expression signatures: antitumor miR-204-5p targets AP1S3. J Hum Genet. 2018 Dec; 63(12): 1197–1210. doi: 10.1038/s10038-018-0510-3.
14. Diaz-Martinez M., Benito-Jardón L., Alonso L., Koetz-Ploch L., Hernando E., Teixidó J. miR-204-5p and miR-211-5p Contribute to BRAF inhibitor resistance in melanoma. Cancer Res. 2018 Feb 15; 78(4): 1017–1030. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1318.

15. Галицкий В.А. Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК de novo и аллельного исключения. Цитология. 2008; 50(4): 277–286. [Halitskiy V.A. Hypothesis of the initiation of DNA methylation de novo and allelic exclusion by small RNA. Cytology. 2008; 50(4): 277–286. (in Russian)].
16. Wiking-Busch M., Ndiaye M., Liu X., Ahmad N. RNA interference-mediated knockdown of SIRT1 and/or SIRT2 in melanoma: Identification of downstream targets by large-scale proteomics analysis. J Proteomics. 2018 Jan 6; 170: 99–109. doi: 10.1016/j.jpro.2017.09.002.
17. Палкина Н.В., Комина А.В., Аксененко М.Б., Белоногов Р.Н., Лаврентьев С.Н., Рукша Т.Г. Жизнеспособность клеток меланомы B16 in vitro и токсичность ингибитора miR-204-5p (LNATM) in vivo при модуляции экспрессии miR-204-5p у мышей. Цитология. 2018; 60(3): 180–187. [Palkina N.V., Komina A.V., Aksenenko M.B., Belonogov R.N., Lavrentiev S.N., Ruksha T.G. Viability of melanoma B16 cells in vitro and toxicity evaluation after miR-204-5p (LNATM) inhibitor application for the miR-204-5p expression modulation in mice in vivo. Cytology. 2018; 60(3): 180–187. (in Russian)].
18. Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. Biochem J. 2007; (404): 1–13. doi: 10.1042/BJ20070140.
19. Chen J., Zhang B., Wong N., Lo A.W., To K.F., Chan A.W., Ng M.H., Ho C.Y., Cheng S.H., Lai P.B., Yu J., Ng H.K., Ling M.T., Huang A.L., Cai X.F., Ko B.C. Sirtuin 1 is upregulated in a subset of hepatocellular carcinomas where it is essential for telomere maintenance and tumor cell growth. Cancer Res. 2011 Jun 15; 71(12): 4138–49. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4274.
20. Wang F., Li H., Yan X.G., Zhou Z.W., Yi Z.G., He Z.X., Pan S.T., Yang Y.X., Wang Z.Z., Zhang X., Yang T., Qiu J.X., Zhou S.F. Alisertib induces cell cycle arrest and autophagy and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition involving PI3K/Akt/mTOR and sirtuin 1-mediated signaling pathways in human pancreatic cancer cells. Drug Des Devel Ther. 2015 Jan 17; 9: 575–601. doi: 10.2147/DDDT.S75221.
21. Grbesa I., Pajares M.J., Martínez-Terroba E., Agorreta J., Mikecin A.M., Larráyoz M., Idoate M.A., Gall-Troselj K., Pio R., Montuenga L.M. Expression of Sirtuin 1 and 2 is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients. PLoS One. 2010; 10(4): e0124670. doi: 10.1371/journal.pone.0124670.
22. Lin Q., Mao Y., Song Y., Hyang D. MicroRNA-34a induces apoptosis in PC12 cells by reducing B-cell lymphoma 2 and sirtuin-1 expression. Mol Med Rep. 2015 Oct; 12(4): 5709–14. doi: 10.3892/mmr.2015.4185.
23. Gao J., Wang Y., Zhao X., Chen P., Xie L. MicroRNA-204-5p-mediated regulation of SIRT1 contributes to the delay of epithelial cell cycle traversal in diabetic corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jan 22; 56(3): 1493–504. doi: 10.1167/iovs.14-15913.
24. Liu J., Xu Y., Wu Q., Ding Q., Fan W., Liu J., Xu Y., Wu Q., Ding Q., Fan W. Sirtuin 1 protects hair follicle stem cells from TNF α -mediated inflammatory stress via activating the MAPK-ERK-Mfn2 pathway. Life Sci. 2018 1; 212: 213–224. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.003.

Поступила/Received 28.02.19
Принята в печать/Accepted 08.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубовцева Ирина Юрьевна, аспирант кафедры патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: dubovtseva14@yandex.ru. Researcher ID (WOS): S-9831-2018. ORCID: 0000-0003-0754-9955.

Аксененко Мария Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 6958-9122. Researcher ID (WOS): V-1055-2017. Author ID (Scopus): 55330015100. ORCID: 0000-0001-7660-700X.

Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 5412-2148. Researcher ID (WOS): A-4801-2014. Author ID (Scopus): 23009925600. ORCID: 0000-0001-8142-4283.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00074П).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Irina Yu. Dubovtseva, Postgraduate student of the Department of Pathophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: dubovtseva14@yandex.ru. Researcher ID (WOS): S-9831-2018. ORCID: 0000-0003-0754-9955.

Maria B. Akseenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1055-2017. Author ID (Scopus): 55330015100. ORCID: 0000-0001-7660-700X.

Tatiana G. Ruksha, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-4801-2014. Author ID (Scopus): 23009925600. ORCID: 0000-0001-8142-4283.

Funding

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project №14-15-00074).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Мухаммадиев Рин.С., Мухаммадиев Риш.С., Бирюля В.В., Идиятов И.И., Набатов А.А., Глинушкин А.П., Валиуллин Л.Р. Оценка цитотоксичности трихотецена *Fusarium sp.* на линию рака молочной железы *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 90–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95.

For citation: Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Idiyatov I.I., Nabatov A.A., Glinushkin A.P., Valiullin L.R. An in vitro estimation of cytotoxicity of *Fusarium trichothecene* on the breast cancer cell line. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 90–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95.

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ТРИХОТЕЦЕНА *FUSARIUM SP.* НА ЛИНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN VITRO*

Рин.С. Мухаммадиев¹, Риш.С. Мухаммадиев¹, В.В. Бирюля¹, И.И. Идиятов¹, А.А. Набатов², А.П. Глинушкин³, Л.Р. Валиуллин¹

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань, Россия¹

Россия, г. Казань, 420008, ул. Научный городок, 2. E-mail: vnivi@mail.ru, tanirtashir@mail.ru¹

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань, Россия²

Россия, г. Казань, 420012, ул. Муштари, 11. E-mail: ksma.rf@tatar.ru²

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии», г. Москва, Россия³

Россия, Московская обл., 143050, р.п. Большие Вяземы, ул. Институт, 5-а. E-mail: vniif@vniif.ru³

Аннотация

В последнее время трихотеценовые соединения и их производные привлекают внимание исследователей в связи с их потенциальной возможностью применения в медицине, в том числе для лечения различных видов рака. **Цель исследования** – изучение цитотоксического действия трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линий опухолевых клеток рака молочной железы, нормальных клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека *in vitro*. **Материал и методы.** С использованием общепринятого метода МТТ-теста проводилось определение цитотоксического действия трихотецена в отношении исследуемых культур клеток. Оценку изменения в морфологии клеток под воздействием трихотецена проводили методом световой микроскопии. **Результаты.** Было обнаружено, что трихотецен *Fusarium sp.* в диапазоне концентрации 1–1000 нМ проявлял дозозависимое токсическое действие в отношении исследуемых линий клеток. Наиболее выраженное цитотоксическое действие трихотецена наблюдали при его действии на линию опухолевых клеток молочной железы ($IC_{50} 94,72 \pm 4,1$ нМ). Совместная инкубация трихотецена с линиями клеток рака молочной железы, клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека в более низких дозах приводила к изменению размеров, формы клеток, потере контактов между ними и их обособлению. При более высоких дозах трихотецена наблюдалась дегградация мембран, образование неоформленных клеточных агрегатов и фрагментов (апоптозных тел). **Заключение.** Трихотецен *Fusarium sp.* обладает биологически активным потенциалом и является менее токсичным по отношению к нормальным клеткам человека по сравнению с опухолевыми, поэтому его целесообразно в дальнейшем исследовать как возможного противоопухолевого агента.

Ключевые слова: трихотецен, культура, рак молочной железы, фибробласты кожи, почки эмбриона, цитотоксичность.

AN *IN VITRO* ESTIMATION OF CYTOTOXICITY OF *FUSARIUM TRICHOHECENE* ON THE BREAST CANCER CELL LINE

Rin.S. Mukhammadiev¹, Rish.S. Mukhammadiev¹, V.V. Biryulya¹, I.I. Idiyatov¹, A.A. Nabatov², A.P. Glinushkin³, L.R. Valiullin¹

Federal Center of Toxicological, Radiological and Biological Safety, Kazan, Russia¹

2, Scientific town Street, 420008-Kazan, Russia. E-mail: vnivi@mail.ru¹

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia²

11, Mushtari Street, 420012-Kazan, Russia. E-mail: ksma.rf@tatar.ru²

All-Russia Research Institute of Phytopatology, Moscow, Russia³

5, Bolshie Vyazemy, 143050-Moscow Region, Russia. E-mail: vniif@vniif.ru³

Abstract

Trichothecenes and their derivatives have recently attracted much attention of researchers with respect of their potential role in medicine, including for the treatment of different types of cancer. **The purpose of the study** was to investigate the cytotoxic effect of *Fusarium* trichothecene on human breast cancer cells, human skin fibroblasts and embryonic kidney cells *in vitro*. **Material and Methods.** Based on the MTT assay, the cytotoxic effect of trichothecene on cell cultures was determined. Evaluation of morphological changes in cell cultures under the influence of trichothecene was performed by light microscopy. **Results.** *Fusarium* trichothecene was found to exhibit a dose-dependent toxic effect on cell lines in the range 1 nM to 1000 nM. The most pronounced cytotoxic effect of trichothecene was observed in human breast cancer cell line (IC₅₀ 94.72 ± 4.1 nM). Lower doses of trichothecene led to a change in the size, shape of human breast cancer cells, human skin fibroblasts and embryonic kidney cells, and loss of contact between them and their isolation. The degradation of cell membranes, formation of unformed cell aggregates and fragments were observed in higher doses of trichothecene. **Conclusion.** *Fusarium* trichothecene is a biologically active compound and is less toxic to the normal than to the cancer cell lines, therefore, further studies of this agent are needed.

Key words: trichothecene, culture, breast cancer, skin fibroblasts, embryo kidneys, cytotoxicity.

Трихотецены представляют собой низкомолекулярные вещества, которые продуцируются микромицетами родов *Fusarium*, *Mycothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Stachybotrys* и *Cephalosporium*, способные поражать сельскохозяйственные культуры [1, 2]. Эта группа метаболитов имеет характерное для них сесквитерпеноидное кольцо (трихотекан), которое играет значительную роль для токсичности [3]. На клеточном уровне трихотецены могут являться мощными ингибиторами синтеза ДНК, РНК или белка [1, 4].

Несмотря на то, что многие трихотеценовые соединения токсичны, они могут сочетать в себе несколько видов фармакологической активности, включая противомаларийную, противомикробную, противовирусную и противоопухолевую [4, 5]. Трихотецены и полученные из них производные, такие как ниваленол, самбуцинол, трихотеллон, триходермол, трихотецин В и трихотецинол А, обладают цитотоксической активностью в отношении широкого спектра различных типов клеточных линий [5–7]. Одним из таких наиболее часто встречающихся в природе метаболитов является диацетоксиксирпенол (DAS, ангидин), который проходил клинические испытания как противоопухолевое средство [8]. Тем не менее клинические исследования диацетоксиксирпенола были остановлены из-за его высокой токсичности. В связи с этим актуальным становится поиск новых веществ трихотеценового ряда, которые могут найти применение в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

Целью исследования было изучение цитотоксического действия трихотецена *Fusarium sp.* на линиях клеток рака молочной железы, клеток фибробластов кожи и почек эмбриона в условиях *in vitro*.

Материал и методы

В работе использовали трихотеценовое соединение 4β,15-диацетокси-8α-(3α-метилбутирилокси)-

12,13-эпоксирихотецен-3-ол низшего гриба *Fusarium sp.*, полученное в лаборатории микотоксинов Федерального центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ») [9]. Клеточные линии рака молочной железы (MCF-7), клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (НЕК-293) человека были предоставлены Научно-образовательным центром фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

Определение цитотоксического действия трихотецена проводили по выживаемости различных культур клеток с помощью стандартного метода МТТ-теста [10]. Работа с культурами клеток осуществлялась в стерильных условиях. Культивируемые клетки на среде DMEM («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 0,5 % 200мМ L-глутамин и 0,5 % пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Россия) высевали в 96-луночные культуральные планшеты в концентрации 5000 кл/мл. Клетки выращивали в инкубаторе MCO-19AIC («Sanyo», Япония) во влажной атмосфере при температуре 37 °С и 5 % CO₂ в течение 24 ч, проводили замену среды. Препарат, растворенный в 96 % этиловом спирте, разводили в отдельном 96-луночном планшете и добавляли в лунки планшета с клетками. Смесь инкубировали при 37 °С и 5 % CO₂ в течение 72 ч. Затем добавляли к клеткам МТТ-реагента (4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолиум бромид, 0,5 мг/мл, «Sigma-Aldrich», США), растворенного в ФБС (фосфатный солевой буфер, 1,7 мМ КН₂РO₄, 5,2 мМ Na₂НРO₄, 150 мМ NaCl, pH 7.4) и инкубировали смесь в течение 3 ч. После замены среды с красителем на раствор ДМСО (диметилсульфоксид, «ПанЭко», Россия) клетки инкубировали в течение 10 мин. Оптическую плотность клеток определяли на микропланшетном ридере TECAN Infinite M200 Pro («Tecan», Австрия) при длине волны 555 нм (референтная длина – 750 нм). Количество живых клеток рассчитывали в процен-

тах относительно контроля. Цитотоксичность трихотецена на клетки в условиях *in vitro* оценивали в диапазоне концентрации 0,97–1000 нМ и выражали через значения IC_{50} (наименьшая концентрация вещества, вызывающая 50 % подавление роста популяции клеток исследуемой культуры). В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубированные с коммерческим препаратом цисплатином (цис-диаминдихлороплатина, «Sigma», США). Положительным контролем являлись клетки, выдержанные без добавления вещества, с добавлением количества спирта в соответствии с дозой трихотецена.

Изучение морфологии культур клеток после их совместной инкубации с трихотеценовым соединением проводили с применением оптического микроскопа Zeiss Axio Vert.A1 («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия).

Анализ проводился в трехкратной биологической и аналитической повторности. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Microsoft Office Excel 2013. Результаты выражали в виде средней арифметической и ее средней ошибки, данные на нормальность распределения выборок определяли по критерию Шапиро – Уилка. Оценку достоверности различий между группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых переменных. Достоверно отличными считали результаты при $p < 0,05$. Параметры IC_{50} определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения OriginTM.

Результаты и обсуждение

В настоящее время имеется немало зарубежных работ, посвященных изучению противоопухолевого действия соединений трихотеценового ряда [6, 7]. В связи с этим проводилось определение цитотоксического эффекта трихотецена микромицета *Fusarium sp.* в отношении различных линий клеток в условиях *in vitro*. В работе использовали

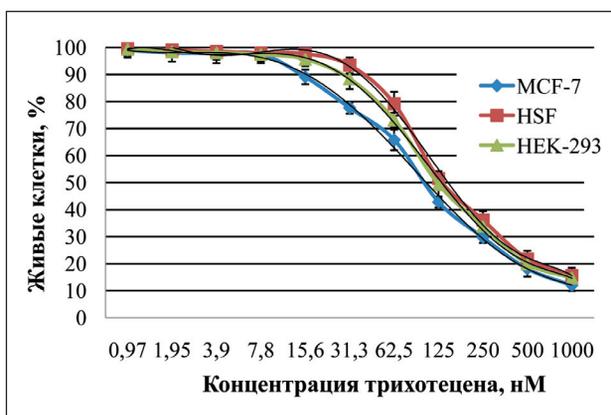


Рис. 1. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* на линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (HEK-293) человека

линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (HEK-293) человека. Цитотоксичность трихотецена определяли по выживаемости клеток MCF-7, HSF и HEK-293 с применением общепринятого метода МТТ-теста [11].

Результаты экспериментов показали, что после совместной инкубации соединения, содержащего в своей структуре трихотеценовое кольцо, в различных концентрациях с нормальными и опухолевыми клетками происходит значимое ингибирование роста клеток исследуемых культур ($p < 0,05$) (рис. 1). Наиболее выраженной цитотоксической активностью трихотеценовое соединение *Fusarium sp.* обладало на линию опухолевых клеток MCF-7, величина IC_{50} составила $94,72 \pm 4,1$ нМ. Для нормальных клеток, фибробластов кожи и почек эмбриона человека, в тех же условиях, величина IC_{50} трихотецена составляла $129,14 \pm 4,6$ и $122,34 \pm 4,8$ нМ.

Действие трихотецена микромицета *Fusarium sp.* в отношении линий опухолевых клеток рака молочной железы (MCF-7) и нормальных клеток

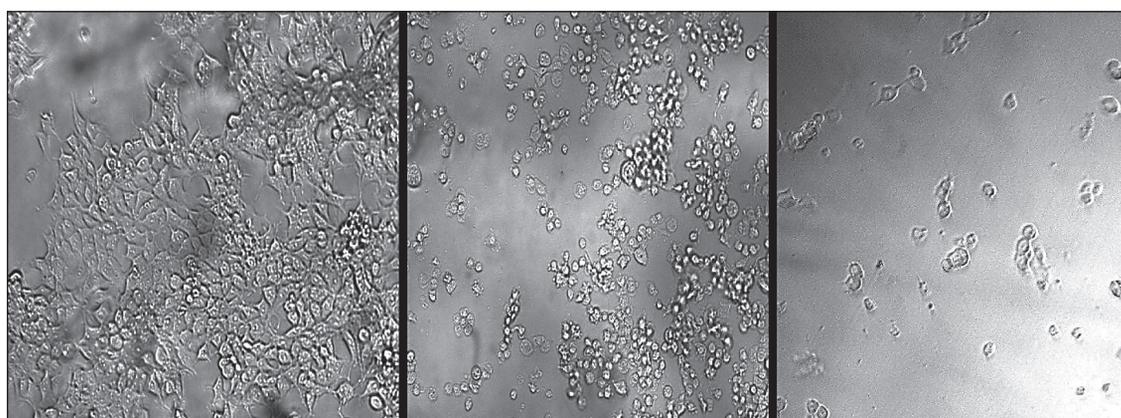


Рис. 2. Микрофото. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7. Слева направо: раковые клетки MCF-7, инкубированные без добавления трихотецена (контроль); MCF-7 + трихотецен (125 нМ); MCF-7 + трихотецен (500 нМ). $\times 1000$

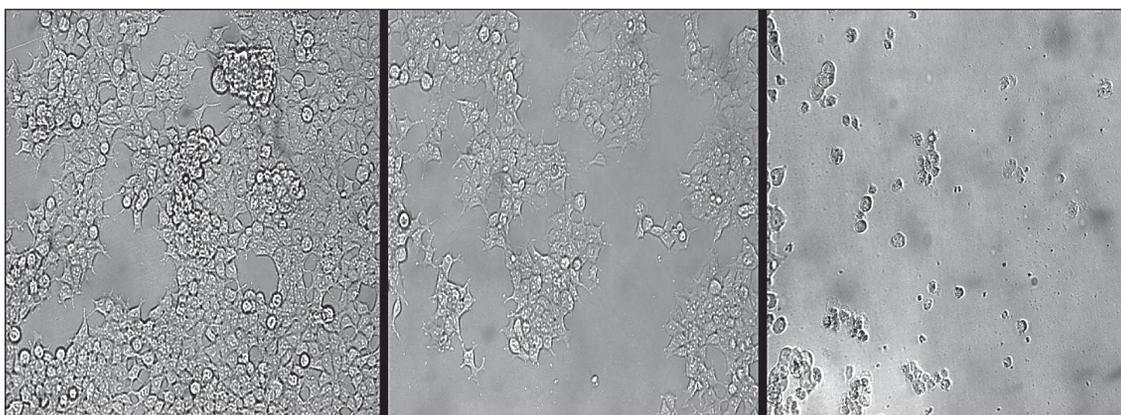


Рис. 3. Микрофото. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линии нормальных клеток почек эмбриона HEK-293. Слева направо: HSF (контроль); HEK-293 + трихотецен (125 нМ); HEK-293 + трихотецен (500 нМ). ×1000

почек эмбриона (HEK-293) человека хорошо прослеживается на микрофотографиях (рис. 2, 3).

Установлено, что контакт трихотецена *Fusarium sp.* в более низких концентрациях (1–125 нМ) с исследуемыми линиями клеток приводил к изменениям их морфологии: клетки уменьшались в размерах и приобретали более округлую форму, происходила потеря контактов между клетками, и клетки начинали обособляться.

Культивирование клеток MCF-7 с трихотеценом в концентрации 31,3 нМ приводило к достоверному уменьшению количества живых клеток на 21–25 % ($p < 0,05$). При такой концентрации трихотецена количество живых клеток для линии клеток HEK-293 и HSF было больше ($p < 0,05$) по сравнению с линиями клеток MCF-7 – 84–91 и 91–97 % соответственно. При этом морфология клеток линии культуры HEK-293 и HSF, инкубированных трихотеценом в данной концентрации, существенно не отличалась от морфологии контрольных клеток.

При более высоких концентрациях трихотеценового соединения (более 125 нМ) наблюдается деградация клеточных мембран клеток исследуемых культур, клетки начинают лизировать, число погибших опухолевых и нормальных клеток повышается, наблюдается образование неоформленных клеточных агрегатов и фрагментов. Такая морфологическая картина указывает на высокое подавление процесса деления и возможную гибель клеток путем апоптоза.

Величина IC_{50} трихотецена микромицета *Fusarium sp.* относительно действия на тест-культуры, а также в сравнении с коммерческим препаратом цисплатином на данные линии клеток представлена в таблице. Ингибирующее влияние трихотецена *Fusarium sp.* на рост линии клеток рака молочной железы, нормальных клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека было выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным препаратом цисплатином, величина IC_{50} которого была выше 1000 нМ.

Эти результаты согласуются с полученными нами ранее и литературными данными, где показано, что соединения трихотеценового ряда проявляют цитотоксический эффект относительно различных типов клеток рака и способны вызывать их апоптоз [12–14]. Так, недавно были выделены из культуральной жидкости низшего гриба *Myrothecium roridum* соединения трихотеценовой природы, обладающие цитотоксическим действием в отношении рака молочной железы (MCF-7) с диапазоном IC_{50} 1–170 нМ [14]. Цитотоксический эффект, полученный в результате исследования, показал, что большинство соединений являются потенциальными противоопухолевыми агентами.

Заключение

Исследование цитотоксической активности трихотецена микромицета *Fusarium sp.* показало, что соединение проявляет дозозависимое токсическое действие в отношении линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток

Таблица

Сравнительная цитотоксичность трихотецена микромицета *Fusarium sp.* и цисплатина на различные линии клеток

Соединения, IC_{50} , нМ	Тест-культура		
	MCF-7	HSF	HEK-293
Трихотецен	94,72 ± 4,1*	129,14 ± 4,6	122,34 ± 4,8
Цисплатин	>1000	>1000	>1000

Примечание: * – отличия статистические значимы по сравнению со значением показателя IC_{50} трихотецена в отношении линии нормальных клеток HSF и HEK-293 ($p < 0,05$).

фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (НЕК-293) человека. Методом МТТ-теста установлена менее выраженная цитотоксичность трихотецена по отношению к нормальным клеткам человека НЕК-293, HSF по сравнению с опухолевыми клетками MCF-7, что подтверждается данными, полученными с применением метода световой микроскопии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tola S., Bureau D.P., Hoofi J.M., Beamish F.W., Sulyok M., Krška R., Encarnação P., Petkam R. Effects of Wheat Naturally Contaminated with Fusarium Mycotoxins on Growth Performance and Selected Health Indices of Red Tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. mossambicus*). *Toxins* (Basel). 2015 May 29; 7(6): 1929–44. doi: 10.3390/toxins7061929.
2. Pleadin J. Mycotoxins in grains and feed: Contamination and toxic effect in animals. *Biotechnology in Animal Husbandry*. 2015; 31(4): 441–56. doi: 10.2298/BAH1504441P.
3. McCormick S.P., Stanley A., Stover N., Alexander N.J. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins* (Basel). 2011 Jul; 3(7): 802–14. doi: 10.3390/toxins3070802.
4. Makun H. Mycotoxin and Food Safety in Developing Countries; 2013. 280 p. doi: 10.5772/3414.
5. Leylaie S., Zafari D. Antiproliferative and antimicrobial activities of secondary metabolites and phylogenetic study of endophytic *Trichoderma* species from Vinca plants. *Front Microbiol*. 2018 Jul 11; 9: 1484. doi: 10.3389/fmicb.2018.01484.
6. Wang Y., Zhang L., Li G-T., Li Z-H., Dong Z-J., Li Y. Identification and cytotoxic activities of two new trichothecenes and a new cuparane-type sesquiterpenoid from the cultures of the mushroom *Engleromyces goetzii*. *Nat Prod Bioprospec*. 2015; 5: 47–53. doi: 10.1007/s13659-014-0051-1.
7. Nielsen C., Casteel M., Didier A., Dietrich R., Martlbauer E. Trichothecene induced cytotoxicity on human cell lines. *Mycotoxin Res*. 2009 Jun; 25(2): 77–84. doi: 10.1007/s12550-009-0011-5.
8. Choi Y.J., Shin H.W., Chun Y.S., Leutou A.S., Son B.W., Park J.W. Diacetoxyscirpenol as a new anticancer agent to target hypoxia-inducible factor 1. *Oncotarget*. 2016 Sep 20; 7(38): 62107–22. doi: 10.18632/oncotarget.11529.
9. Идиятов И.И., Валиуллин Л.Р., Бирюля В.В., Шангараев Н.Г., Рагинов И.С., Трмасов М.Я., Лекишвили М.В., Никитин А.И. Цитотоксическая активность т-2 токсина к перевиваемым культурам клеток эпителия легкого эмбриона крупного рогатого скота. *Гены и клетки*. 2017; 12(1): 41–46. [Idiyatov I.I., Valiullin L.R., Biryulya V.V.,

Исходя из полученных результатов, можно сказать, что трихотецен *Fusarium sp.* обладает биологически активным потенциалом и необходимо его дальнейшее изучение как возможного противоопухолевого агента.

- Shangaraev N.G., Raginov I.S., Tremasov M.I., Lekishvili M.V., Nikitin A.I. Cytotoxic activity of T-2 toxin for an immortalized of cattle fetal lung epithelium cells. *Genes and cells*. 2017; 12(1): 41–46. (in Russian)]. doi: 10.23868/201703006.
10. Bahuguna A., Khan I., Bajpai V.K., Kang S.C. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *J Pharmacol*. 2017; 12(2): 115–18. doi: 10.3329/bjp.v12i2.30892.
11. Лягоскин И.В., Берестовой М.А., Потеряев Д.А., Зейналова Э.С., Вишневский А.Ю., Казаров А.А. Валидация ХТТ-теста для оценки антипролиферативной активности препаратов на основе моноклональных антител. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015; 1(53): 45–50. [Lyagoskin I.V., Berestovoy M.A., Poteryaev D.A., Zeinalova E.S., Vishnevskiy A.Yu., Kazarov A.A. Validation of the ХТТ-test for assessing the antiproliferative activity of biologics on the basis of monoclonal antibodies. 2015; 1(53): 45–50. (in Russian)]. doi: 10.30895/2221-996X-2015-1-45-50.
12. Мухаммадиев Р.С., Мухаммадиев Р.С., Бирюля В.В., Залютюдинова Л.М., Идиятов И.И., Галлямова С.Р., Набатов А.А., Валиуллин Л.Р. Изучение избирательной чувствительности культур клеток *in vitro* к действию Т-2 токсина. *Ветеринарный врач*. 2018; 5: 32–35. [Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Zalyalyudinova L.M., Idiyatov I.I., Gallyamova S.R., Nabatov A.A., Valiullin L.R. Investigation of the selective sensitivity of cell cultures *in vitro* to the effect of T-2 toxin. *Veterinarian*. 2018; 5: 32–35. (in Russian)].
13. Königs M., Mulac D., Schwerdt G., Gekle M., Humpf H. Metabolism and cytotoxic effects of T-2 toxin and its metabolites on human cells in primary culture. *Toxicology*. 2009 Apr 28; 258(2–3): 106–15. doi: 10.1016/j.tox.2009.01.012.
14. Liu H.X., Liu W.Z., Chen Y.C., Sun Z.H., Tan Y.Z., Li H.H., Zhang W.M. Cytotoxic trichothecene macrolides from the endophyte fungus *Myrothecium roridum*. *J Asian Nat Prod Res*. 2016 Jul; 18(7): 684–9. doi: 10.1080/10286020.2015.1134505.

Поступила/Received 18.02.19
Принята в печать/Accepted 01.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухаммадиев Ринат Салаватович, кандидат биологических наук, научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). E-mail: tanirtashir@mail.ru. SPIN-код: 1860-8861.

Мухаммадиев Ришат Салаватович, кандидат биологических наук, научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 1860-8862.

Бирюля Вадим Владимирович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 2567-8066.

Идиятов Ильгиз Ильясович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 2339-0662.

Набатов Алексей Анатольевич, доктор биологических наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 8131-9760.

Глинушкин Алексей Павлович, доктор биологических наук, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8447-0500.

Валиуллин Ленар Рашитович, кандидат биологических наук, заведующий сектором тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 1274-8616.

Финансирование

Исследования выполнены при финансовой поддержке 14-го конкурса «Пятьдесят лучших инновационных идей для Республики Татарстан».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Rinat S. Mukhammadiev, PhD, Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Rishat S. Mukhammadiev, PhD, Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Vadim V. Biryulya, PhD, Leading Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Ilgiz I. Idiyatov, PhD, Senior Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Alexey A. Nabatov, DSc, Associate Professor of Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia).

Aleksey P. Glinushkin, DSc, Director of All-Russia Research Institute of Phytopatology (Moscow, Russia).

Lenar R. Valiullin, PhD, Head of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Funding

The study was financially supported by the 14th contest «Fifty Best Innovative Ideas for the Republic of Tatarstan».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104
УДК: 618.19-018-076:616.15

Для цитирования: *Сергеева Н.С., Алентов И.И., Ортабаева Д.Р., Маршутина Н.В., Зикийходжаев А.Д., Каприн А.Д.* ПСА и его изоформы в сыворотке крови женщин в норме и при патологических процессах в молочной железе. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104.
For citation: *Sergeeva N.S., Alentov I.I., Ortabaeva D.R., Marshutina N.V., Zakiryakhodzhaev A.D., Kaprin A.D.* Prostate-specific antigen and its molecular forms in blood serum of healthy women and women with breast disease. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 96–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-96-104.

ПСА И ЕГО ИЗОФОРМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**Н.С. Сергеева^{1,2}, И.И. Алентов¹, Д.Р. Ортабаева¹, Н.В. Маршутина¹,
А.Д. Зикийходжаев¹, А.Д. Каприн¹**

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия¹
Россия, г. Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: prognoz.06@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия²
Россия, г. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные об источниках простатического специфического антигена у женщин, а также о сывороточных уровнях этого маркера у женщин в норме, при доброкачественных и злокачественных заболеваниях молочной железы. **Материал и методы.** Выполнен поиск литературных источников, доступных в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar. Было отобрано 50 публикаций, посвященных изучению непростатических источников ПСА, использованию данного антигена как серологического опухолеассоциированного маркера при доброкачественных заболеваниях молочной железы (ДЗМЖ) и раке молочной железы. **Результаты.** Изложены сведения о непростатических источниках и регуляции синтеза простатического специфического антигена (ПСА) у женщин, изменениях сывороточных концентраций этого маркера при различных гормональных нарушениях, у пациенток с доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы (РМЖ). Рассмотрена значимость различных изоформ ПСА (общей – общПСА и свободной – свПСА) и их соотношения (свПСА/общПСА) для диагностики РМЖ, а также для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов РМЖ. **Заключение.** Оценка изоформ ПСА имеет перспективы для раннего выявления, прогноза эффективности лечения и выявления рецидивов РМЖ. Тем не менее делать окончательные выводы о месте ПСА в диагностике РМЖ преждевременно. Дальнейшие исследования в этой области помогут установить роль изоформ ПСА в диагностике и мониторинге больных РМЖ.

Ключевые слова: ПСА, рак молочной железы, доброкачественные заболевания молочной железы, серологические опухолеассоциированные маркеры, диагностика, мониторинг.

PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND ITS MOLECULAR FORMS IN BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND WOMEN WITH BREAST DISEASE

N.S. Sergeeva^{1,2}, I.I. Alentov¹, D.R. Ortabaeva¹, N.V. Marshutina¹,
A.D. Zakiryakhodzhaev¹, A.D. Kaprin¹

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology affiliated to National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia¹

3, 2-nd Botkinsky Proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: prognoz.06@mail.ru¹

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia²

1, Ostrovyanova Street, 117997-Moscow, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to provide data on the sources of prostate-specific antigen (PSA) in women, as well as on serum PSA levels in healthy women and in women with benign and malignant breast cancer. **Material and Methods.** We analyzed 50 publications available from PubMed, Medline, Google Scholar concerning non-prostatic sources of PSA and its use as a serum tumor-associated marker for benign and malignant breast tumors. **Results.** In our study, we focus on the recent findings on non-prostatic sources and regulation of PSA synthesis in women as well as on changes in serum concentrations of this marker in patients with benign and malignant breast tumors. Various PSA isoforms (total PSA and free PSA) and free/total ratio for the detection of breast cancer and the assessment of treatment response and early detection of breast cancer recurrence were analyzed. **Conclusion.** The results obtained highlight the value of the assessment of PSA isoforms for early detection, prediction of therapy response and detection of breast cancer relapse. However, further studies are needed to identify the role of PSA isoforms in the diagnosis and monitoring of breast cancer patients.

Key words: PSA, breast cancer, benign breast tumors, serum tumor-associated markers, diagnosis, monitoring.

Введение

Простатический специфический антиген является одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике серологических опухолеассоциированных маркеров. Первые работы, результатом которых стало открытие этого белка, начались в 1960-х гг. XX в., первоначально в аспекте идентификации антигенов человеческой спермы, ассоциированных с мужским бесплодием [1, 2], а также поисков маркеров изнасилования для применения в судебной медицине [3]. Закрепившееся название белка – простатический специфический антиген (ПСА) – предложено в 1970 г. [4]. В дальнейшем ПСА был обнаружен в сыворотке крови (СК) больных раком предстательной железы (РПЖ) [5]. В 1987 г. было показано, что уровни ПСА в СК больных коррелируют со стадией рака простаты и пропорциональны объему опухолевых масс [6]. Эти работы положили начало многочисленным исследованиям клинической значимости данного протеина как опухолеассоциированного маркера РПЖ.

Простатический специфический антиген представляет собой гликопротеин из семейства калликреинов с молекулярной массой 34 кДа. Подобно другим представителям этого семейства, ПСА является протеолитическим ферментом с химо-

трипсиноподобной активностью. Его секреция происходит в железистом эпителии предстательной железы, далее он накапливается в семенных протоках, обеспечивая разжижение эякулята [7]. Первично ПСА синтезируется как препропептид, содержащий 261 аминокислоту. В процессе посттрансляционной модификации молекула укорачивается, зрелая форма ПСА содержит 237 аминокислотных остатков [8, 9]. В ткани простаты преобладающая доля ПСА (~98 %) находится в свободной форме (свПСА). При попадании в кровь до 90 % ферментативно активного ПСА необратимо инактивируется связыванием с α -1-антихимотрипсином и небольшое количество – с α -2-макроглобулином [10]. Оставшийся свободным ПСА в крови в относительно равных долях представлен несколькими формами, не способными связывать ингибиторы: доброкачественным ПСА (~28 %), проПСА (~39 %), а также «урезанными» формами проПСА: ([-2]проПСА ~6 %, [-4]проПСА ~10 %, [-5]проПСА ~17 %).

С момента описания ПСА в 1960-х гг. и появления первых коммерческих тест-систем для его определения в СК были выполнены десятки тысяч научных исследований, посвященных использованию этого антигена при РПЖ: в диагностике (в том числе ранней), мониторинге лечения и докли-

ническом выявлении рецидивов. В клинической практике нашли применение и изоформы этого антигена – свПСА, [-2]проПСА, а также алгоритм ИЗП (индекс здоровья простаты) на их основе.

В течение многих лет единственным источником ПСА в организме считалась предстательная железа, что даже нашло отражение в его названии. Однако сегодня описано много непростатических источников ПСА не только у мужчин, но и у женщин, одним из которых является молочная железа (МЖ), и начаты исследования возможности его использования в качестве биомаркера непростатических раков [11].

Непростатические источники и регуляция синтеза ПСА у женщин

Впервые экспрессия ПСА у женщин была обнаружена в парауретральных железах (железах Скина), которые расположены у наружного отверстия мочеиспускательного канала и представляют собой гомолог предстательной железы [12]. ПСА-положительными оказались примерно две трети гистологических образцов парауретральных желез [13]. Показано также, что при крайне редко встречающихся злокачественных новообразованиях этого органа (0,003 % среди всех опухолей репродуктивного тракта у женщин) наблюдается повышение уровня ПСА в СК пациенток [14].

ПСА в ткани МЖ был впервые выявлен в 1993 г., первоначально при иммуноанализе цитозольного экстракта образцов рака молочной железы (РМЖ). Позднее этот антиген был обнаружен и в ткани здоровой МЖ, а также в молозиве и молоке. Установлено, что в молозиве около половины ПСА находится в комплексе с ингибиторами протеаз; в молоке до 75 % этого белка находится в свободной форме, однако доля связанного ПСА при лактации со временем возрастает [15, 16]. Предполагается, что экспрессия ПСА происходит в эпителии протоков МЖ, при этом активатором его синтеза служит изменение гормонального фона при беременности, лактации и приеме оральных контрацептивов [15, 17, 18]. Кроме того, экспрессия ПСА в МЖ находится в прямой зависимости от андрогенов. Активация промотора/энхансера гена KLK3 при андрогенной стимуляции была подтверждена *in vitro* на модели РМЖ [15].

Clements et al. [19] показали, что ПСА образуется и в эндометрии и может играть регуляторную роль в функционировании этого органа. ПСА был также обнаружен в амниотической жидкости при нормальной и осложнённой беременности, при этом его концентрация в СК у беременных женщин оказалась выше, чем у здоровых небеременных женщин [20, 21].

Одним из минорных источников ПСА является поджелудочная железа, главным образом ее экзокринная часть [22]. Отмечено, что уровни свПСА и общПСА могут возрастать при хроническом

и остром панкреатите, однако роль этого белка при данных патологических состояниях неясна [23]. Экспрессия ПСА в ткани яичников может наблюдаться как в норме, так и при ряде патологических состояний, включая избыток андрогенов и синдром поликистозных яичников [24, 25]. При помощи ПЦР в реальном времени, гибридизации *in situ* и иммуногистохимического анализа незначительная экспрессия ПСА была выявлена и в ряде других тканей: трахее, щитовидной железе, коже, слюнных железах, тонкой кишке, уретре, яичках, семенных пузырьках, эпидидимисе, почках, надпочечниках и головном мозге [22].

Таким образом, ПСА, помимо предстательной железы, был обнаружен в достаточно широком спектре тканей как у мужчин, так и у женщин. Это позволяет рассматривать его в качестве потенциального серологического маркера опухолей различной локализации. Тем не менее данная область применения ПСА остается сравнительно малоизученной и требует дальнейших исследований. Кроме того, в 2018 г. C.D. Figueroa et al. [26] опубликовали обзор о роли различных калликреинов (включая ПСА) в регуляции ряда физиологических и патологических процессов. Это возродило интерес к ПСА как к протеазе, регулирующей активность PAR-рецепторов (протеаза-активируемых рецепторов) в норме и при опухолях непростатической локализации в аспекте поиска новых мишеней для таргетной терапии [26].

ПСА в СК женщин без патологических процессов в молочной железе и при гормональных нарушениях

Сывороточные концентрации ПСА у женщин примерно в 1000 раз меньше, чем у мужчин, и в среднем составляют 0,004 нг/мл. В качестве верхней границы нормы этого антигена у женщин предлагают принять значение 0,01 нг/мл [27]. У большинства здоровых женщин и пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ основная масса сывороточного ПСА представлена изоформой, связанной с ингибитором α -антихимотрипсина, тогда как при злокачественных опухолях он преимущественно обнаруживается в СК в свободной форме [28].

Показано, что уровень ПСА в СК достигает максимума в период от середины до конца фолликулиновой фазы менструального цикла. При этом период между пиками ПСА и прогестерона составил приблизительно 10–12 дней, что указывает на возможную регуляцию экспрессии ПСА стероидными гормонами желтого тела [29]. Это предположение было подтверждено R. Nagai и A.A. Msalati [30], которые изучали корреляцию сывороточного ПСА с эстрадиолом и прогестероном. В исследование было включено 110 образцов СК и 10 образцов слюны здоровых женщин в возрасте 18–45 лет с нормальным менструальным циклом.

Для анализа применяли высокочувствительный тест PSA DSL-9700 с пределом обнаружения 0,001 нг/мл. ПСА был обнаружен в 38,2 % всех сывороточных образцов и 10 % образцов слюны, при этом наиболее высокие уровни протеина были отмечены во время фолликулярной фазы (между 4-м и 9-м днями цикла). Изменение сывороточных уровней ПСА соответствовало изменениям концентрации прогестерона и в то же время не имело никакой связи с уровнем эстрадиола [30]. Aksoy et al. [31] выполнили анализ уровней ПСА в СК и слюне 30 здоровых женщин (возраст 23–35 лет) во время менструального цикла. Концентрация протеина в СК и слюне на 9-й день (фолликулярная фаза) и 14-й день (середина цикла) была значительно выше, чем на 4-й день (начало фолликулярной фазы) и 21-й день (лютеиновая фаза). Сывороточные уровни ПСА положительно коррелировали с концентрациями ПСА слюны во все фазы менструального цикла, в то же время корреляции с уровнями прогестерона или эстрогенов отмечено не было [31]. Это нашло подтверждение в работе Mannello et al. [32]. Однако другие авторы не наблюдали значительных различий в уровнях ПСА на разных этапах менструального цикла, а также между женщинами с сохранной менструальной функцией и после менопаузы [33]. Таким образом, вопрос о регуляции синтеза ПСА эстрадиолом и прогестероном остается открытым.

Имеются работы, касающиеся взаимосвязи ПСА с гиперандрогенизмом у женщин и его клиническими проявлениями, в частности с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и гирсутизмом. Так, по данным ряда авторов, уровни ПСА в СК у женщин, страдающих СПКЯ, значительно повышены [33, 34]. Отмечена также умеренная корреляция между концентрациями данного маркера в моче и сывороточными уровнями другого маркера гиперандрогенизма – 3- α -андростендиола, а также сывороточным тестостероном [34]. В некоторых работах говорится о том, что при СПКЯ концентрации сывороточного и свободного ПСА увеличены как у женщин с сохранной овуляторной функцией, так и у женщин с ановуляторным менструальным циклом и коррелируют с гирсутизмом и другими проявлениями гиперандрогенизма [33, 34]. Таким образом, уровень общего ПСА, а также отношение общего ПСА к свободному ПСА при СПКЯ имеют диагностическую значимость, сравнимую с таковой при раке предстательной железы [35].

Помимо этого, распространенным проявлением гиперандрогенизма у женщин выступает гирсутизм, который наблюдается у 80 % пациенток с гиперпродукцией андрогенов [36]. У женщин с гирсутизмом уровни сывороточного ПСА значительно повышены [24], при этом у пациенток, принимавших в течение 6 мес антиандрогенную терапию, его концентрация заметно снижалась [36]. Другое исследование, направленное на поиски

возможных источников синтеза ПСА, показало, что надпочечники и яичники не способствуют повышенной экспрессии этого антигена у женщин, страдающих гирсутизмом [36]. В целом, ПСА в СК и моче женщин рассматривается как маркер андрогенной активности.

Уровни ПСА у женщин с доброкачественными заболеваниями МЖ

Первые исследования, посвященные оценке ПСА при доброкачественных заболеваниях молочных желез, выполнены в 1990-х гг. [37–39]. Было установлено, что у 7 % пациенток с ДЗМЖ уровни ПСА в СК превышали 0,03 нг/мл, среди здоровых женщин подобное явление наблюдалось в 1,5 % случаев [38, 39]. При этом у женщин с фиброаденомами и кистами МЖ уровни циркулирующего в крови ПСА в отдельных случаях достигали значений, сравнимых с его сывороточными концентрациями у мужчин, что значимо выше, чем у женщин без патологии МЖ [38, 40, 41].

P. Dash et al. показали, что значения общПСА и свПСА у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями МЖ существенно не различались, но были значительно выше, чем у здоровых женщин [42]. Чувствительность общПСА и свПСА среди больных ДЗМЖ составила 86 % и 28 %, при РМЖ – 70 и 38 % соответственно. При этом чувствительность соотношения свПСА/общПСА (>50 %) при доброкачественных заболеваниях оказалась невелика – 24 % против 94 % при РМЖ [43]. Таким образом, наиболее информативной сывороточной изоформой в диагностике ДЗМЖ оказался общПСА. С другой стороны, определение ПСА у женщин с ДЗМЖ не имеет диагностической ценности, поскольку по результатам их исследования уровни ПСА общ при ДЗМЖ и РМЖ практически не отличались от значений у здоровых женщин, а повышение уровней этого маркера при ДЗМЖ наблюдалось лишь у 7 % пациенток [44].

Таким образом, данные литературы, затрагивающие вопрос уровней фракций ПСА в СК у женщин с ДЗМЖ, ввиду своей противоречивости не позволяют прийти к единому заключению. Следует также отметить, что в вышеперечисленных исследованиях в группы ДЗМЖ включались лишь фиброаденомы и единичные кисты МЖ, в то время как случаи внутритротоковых папиллом МЖ и фиброзно-кистозной мастопатии не рассматривались. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Применение общПСА и свПСА в диагностике РМЖ

Выявление ПСА в гистологических образцах новообразований МЖ послужило толчком к исследованию этого маркера в СК больных РМЖ. Впервые оценка сывороточных концентраций

ПСА у таких пациенток была произведена в 1995 г. [45]. Доля больных с уровнями ПСА $\geq 0,03$ нг/мл оказалась несколько выше при РМЖ в сравнении с контрольной группой – 11 против 4 %. Авторы также обнаружили, что большая часть сывороточного ПСА у больных РМЖ находится в свободной форме [45].

С разработкой новых высокочувствительных методик обнаружения сывороточных форм ПСА стала возможной более точная оценка уровней этого маркера у женщин с новообразованиями МЖ. M. Black et al. [41] продемонстрировали, что уровни общПСА и свПСА были существенно выше у больных РМЖ и с кистами МЖ по сравнению с контрольной группой. При этом доля обследуемых, имевших определяемые уровни общПСА ($>0,001$ нг/мл), оказалась выше среди пациенток с кистами МЖ (75 %), чем при РМЖ (57 %). Чувствительность общПСА в данной работе составила 57 %, специфичность (против больных с кистами МЖ) – лишь 25 %. Для свПСА эти показатели были равны 20 и 96 % соответственно [41].

В исследовании F. Mashkoog et al. [46] сывороточные уровни как общПСА, так и свПСА оказались значительно выше в группе больных РМЖ, чем у доноров (1,373 vs 0,517 нг/мл и 0,882 vs 0,148 нг/мл соответственно). Увеличение концентраций ПСА у больных РМЖ относительно здоровых женщин было подтверждено в ряде других работ [43, 47]. С другой стороны, не было выявлено значимых различий в уровнях общПСА между группами больных РМЖ и здоровыми женщинами, значения маркера, превышавшие 0,03 нг/мл, отмечены у 1 % доноров и 5,6 % больных РМЖ [44].

В работе S. Das et al. [43] общПСА был выявлен у 86 % больных ДЗМЖ и лишь у 70 % больных РМЖ. У этих же групп пациенток свПСА был повышен в 28 и 38 % случаев соответственно. Таким образом, общПСА оказался сравнительно чувствительным (70 %), но низкоспецифичным маркером РМЖ (у доноров – 67 %, у больных ДЗМЖ – 25 %). Напротив, свПСА имел меньшую чувствительность (40%), но большую специфичность (у доноров – 90 %, у больных ДЗМЖ – 72 %) [43]. В качестве дискриминационных уровней для дифференциальной диагностики РМЖ предложено использовать значение 0,31 нг/мл для общПСА и 0,19 нг/мл для свПСА, что позволяет достичь показателей чувствительности и специфичности, близких к 100 % [28].

В 2018 г. A.J. Usoro et al. [48] опубликовали данные об отсутствии различий в уровнях общПСА у больных РМЖ (n=80) и здоровых женщин (n=50) сходных возрастных групп. В то же время значимые различия были установлены в уровнях свПСА. В целом же из 6 маркеров (общПСА, свПСА, РЭА, эстрадиол, пролактин и маммаглобин) наилучшими диагностическими характеристиками обладал маммаглобин [48].

В то же время L. Zhang et al. [49] в 2018 г. сообщили, что из трех маркеров (общПСА, РЭА и СА15-3) общПСА обладает наилучшей чувствительностью и специфичностью в дискриминации злокачественных и доброкачественных процессов в молочной железе. Авторы установили ассоциацию общПСА с менструальным статусом больных РМЖ и отсутствие таковой с молекулярными подтипами РМЖ (люминальный А, В, трипл-позитивный/негативный РМЖ) [49].

Сывороточные концентрации ПСА оказались выше среди больных с ранними стадиями РМЖ [43, 46]. Такая закономерность может быть обусловлена потерей способности к секреции гормонов опухолями на распространенных стадиях [43]. Уменьшение уровней общПСА также было отмечено при снижении степени дифференцировки опухоли: от 1,813 нг/мл при высокодифференцированном РМЖ до 1,070 нг/мл – при низкодифференцированном. Снижение свПСА оказалось не столь выраженным: от 1,149 нг/мл при высокодифференцированных опухолях до 1,002 нг/мл – при низкодифференцированных [47]. Более высокие уровни общПСА и свПСА были ассоциированы с молодым возрастом (менее 50 лет) и пременопаузальным статусом больных РМЖ [43, 46]. Вероятно, это связано с изменением гормонального статуса пациенток после наступления менопаузы [43]. С другой стороны, Romppanen et al. [44] отметили обратную корреляцию ПСА с возрастом у здоровых женщин, но не у больных РМЖ.

Отмечено, что значения ПСА при РМЖ положительно коррелировали с экспрессией на опухолевых клетках прогестероновых рецепторов. Корреляция выражена столь значительно, что авторы предложили заменить исследование прогестероновых рецепторов измерением сывороточных уровней ПСА как более дешевым и быстрым методом. В то же время наличие в опухоли эстрогеновых рецепторов оказалось не связанным с концентрациями ПСА, а экспрессия HER-2 neu имела обратную корреляцию с уровнями маркера [43].

Важным показателем, учитываемым многими авторами при оценке изоформ ПСА у больных РМЖ, является отношение свПСА/общПСА. В отличие от рака предстательной железы, при РМЖ наблюдается увеличение доли свПСА в СК. По данным ряда авторов, преобладание свПСА (> 50 % от общПСА) может служить более чувствительным и специфичным диагностическим критерием РМЖ, чем оценка отдельных изоформ ПСА [41, 43, 46]. M. Black et al. [41] отметили, что преобладание свПСА среди больных РМЖ наблюдалось в 5 раз чаще, чем у здоровых женщин и пациенток с ДЗМЖ. В более поздней работе показано, что соотношение свПСА/общПСА >50 % имело место у 83,6 % больных РМЖ против 0 % в контрольной группе и не зависело от стадии опухолевого процесса [46]. По данным S. Das et al., свПСА пре-

обладал в СК 94 % больных РМЖ и лишь у 26 % пациенток с ДЗМЖ. При этом данный показатель имел как высокую чувствительность (94,8 %), так и специфичность (97 % против доноров, 96 % против больных с ДЗМЖ) [43]. Результаты представленных работ свидетельствуют о селективной секреции свПСА в СК клетками РМЖ. Это может быть обусловлено активным синтезом опухолевыми клетками эндопептидаз, которые осуществляют посттрансляционную модификацию ПСА, в результате чего предотвращается формирование его комплекса с антихимотрипсином и доля свПСА в СК возрастает [41, 50].

В 2018 г. Н. Li et al. [51] опубликовали результаты метаанализа 10 публикаций, касающихся ПСА и РМЖ. В анализ вошли данные, касающиеся 770 случаев РМЖ и 799 доноров. Чувствительность общПСА составила 71,8 %, специфичность 52,8 %, а свПСА – 78,3 % и 67,9 % соответственно. Авторы сделали заключение о том, что ПСА является полезным маркером РМЖ и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований в молочной железе.

Роль синтеза ПСА в ткани РМЖ остается до конца неясной. Предполагается, что этот антиген участвует в деградации белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина и ламинина), провоцируя отслаивание опухолевых клеток и облегчая таким образом, инвазию и метастазирование [52]. ПСА способен также расщеплять IGFBR-3 – белок, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGF) и обладающий самостоятельной антипролиферативной и апоптотической активностью в клетках РМЖ [53, 54]. Вследствие этого происходит возрастание в СК уровней IGF, являющихся стимуляторами опухолевого роста [53].

Таким образом, возрастание сывороточных концентраций общПСА и свПСА у больных РМЖ было продемонстрировано в многочисленных работах. В то же время каждая из изоформ ПСА как диагностический маркер РМЖ имеет ряд недостатков. Так, общПСА характеризуется низкой специфичностью, повышаясь при ДЗМЖ, в то время как свПСА обладает недостаточной чувствительностью. Кроме того, концентрации обеих изоформ имеют тенденцию к снижению у постменопаузальных пациенток и при распространенных стадиях РМЖ. В то же время значительный интерес представляет оценка соотношения свПСА/общПСА, диагностическая значимость которого изучена недостаточно. По данным ряда исследований [41, 43, 46], преобладание свПСА в СК (> 50 % общПСА) способно служить эффективным диагностическим критерием РМЖ с чувствительностью и специфичностью, превышающими 90 %, однако для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования.

Совершенно иное обоснование целесообразности исследования ПСА при РМЖ обсуждают

в своей публикации 2019 г. Т. Hanamura et al [55]. Авторы полагают, что одной из причин развития нечувствительности ER⁺ РМЖ к антиэстрогеновой терапии является переключение опухолевых клеток с ER-зависимости на AR (андрогеновый рецептор)-зависимость. А поскольку экспрессия ПСА в определенной степени зависит от андроген-ассоциированных генов, то ПСА можно будет использовать в качестве маркера для отбора больных РМЖ на антиандрогенную терапию [55].

ПСА в оценке эффективности лечения и выявления рецидивов рака молочной железы

Данные литературы свидетельствуют о том, что хирургическое вмешательство при РМЖ приводит к значимому снижению сывороточных уровней ПСА [42, 43, 46, 56]. Это представляется закономерным, поскольку с удалением опухоли устраняется основной источник этого антигена у больных РМЖ. В исследовании С. Mashkoor et al. [46] среднее значение общПСА после операции уменьшилось с 1,373 нг/мл до 0,685 нг/мл, а свПСА – с 0,882 нг/мл до 0,177 нг/мл. При этом послеоперационные уровни обеих изоформ все-таки оставались несколько выше, чем у женщин-доноров: общПСА – 0,685 против 0,517 нг/мл, свПСА – 0,177 против 0,148 нг/мл [46]. S. Das et al. [43] отметили значительное снижение ПСА (в среднем более чем на 90 % от исходного уровня) у 78 % больных РМЖ, перенесших хирургическое вмешательство; умеренное снижение (на 50–90 %) – в 12 %, менее чем 50 % – в 7 % случаев. Однако в работе других авторов у больных РМЖ через полгода после лечения отмечено снижение лишь свПСА (0,23 нг/мл против 0,30 нг/мл на старте лечения, $p < 0,001$), в то время как общПСА даже несколько возрос (0,88 нг/мл против 0,77 нг/мл на старте лечения, $p < 0,001$) [28]. Но такие публикации являются единичными.

Снижение концентраций ПСА в СК больных РМЖ после операции достигается главным образом за счет свободного компонента [42, 46]. По данным F. Mashkoor et al. [46], медиана общПСА уменьшилась на 34,6 %, свПСА – на 82,4 %. При этом соотношение свПСА/общПСА на старте лечения было равно 59,4 %, после операции – 23,7 %. Это подтверждает гипотезу о посттрансляционной модификации ПСА в ткани РМЖ и как следствие снижении его способности связываться с белками плазмы.

Количество исследований, посвященных возможной прогностической роли ПСА при РМЖ, невелико. В одной из таких работ отмечено, что в тех случаях, когда после операции не наблюдалось снижения сывороточных уровней ПСА, при гистологическом исследовании операционного материала были выявлены положительные края резекции [43]. В связи с этим авторы предложили использовать ПСА в качестве индикатора радикаль-

ности хирургического вмешательства. Согласно результатам другого исследования, обнаружение ПСА в цитозоле опухолевых клеток было ассоциировано с хорошим прогнозом (по безрецидивной выживаемости), однако эти данные оказались справедливы лишь для опухолей, негативных по рецепторам стероидных гормонов [56]. При этом связь ПСА с общей выживаемостью этих пациентов оказалась статистически недостоверной. ПСА-положительные опухоли несколько лучше отвечали на адъювантную химиотерапию, однако эти различия также не достигали статистически значимого уровня ($p=0,09$) [56].

Представленные результаты нуждаются в подтверждении, обосновывая, таким образом, необходимость дополнительных исследований ПСА для оценки эффективности оперативного и адъювантного лечения, а также для прогноза течения опухолевого процесса.

Заключение

Простатический специфический антиген является одним из наиболее изученных и широко используемых в клинико-лабораторной практике

опухолеассоциированных маркеров. Главной областью его применения остается дифференциальная диагностика и мониторинг больных раком предстательной железы. Вместе с тем экспрессия этого антигена в ткани МЖ была продемонстрирована еще в 1990-х гг., и с тех пор ведутся работы, посвященные его возможному использованию при опухолях данной локализации. Опубликованные к настоящему времени данные указывают на перспективы применения общПСА и свПСА, а также их соотношения для раннего выявления, прогноза эффективности лечения и выявления рецидивов РМЖ, однако делать окончательные выводы о месте ПСА в диагностике РМЖ преждевременно. Принципиальные различия в полученных результатах в разных публикациях могут быть обусловлены несколькими причинами, наиболее важной из которых является использование разных тест-систем для оценки ПСА – с разной диагностической чувствительностью и с антителами к разным эпитопам ПСА. Дальнейшие исследования в этой области помогут установить роль изоформ ПСА в диагностике и мониторинге больных РМЖ, в том числе при разных видах таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li T.S., Behrman S.J. The sperm- and seminal plasma-specific antigens of human semen. *Fertil Steril.* 1970 Jul; 21(7): 565–73. doi: 10.1016/s0015-0282(16)37627-0.
- Shulman S., Bronson P. Immunochemical studies on human seminal plasma. II. The major antigens and their fractionation. *J Reprod Fertil.* 1969 Apr; 18(3): 481–91. doi: 10.1530/jrf.0.0180481.
- Hara M., Koyanagi Y., Inoue T., Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of “-seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 1971 Jul; 25(4): 322–4.
- Ablin R.J., Bronson P., Soanes W.A., Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol.* 1970; 104(6): 1329–39.
- Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul; 40(7): 2428–32.
- Stamey T.A., Yang N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8; 317(15): 909–16. doi: 10.1056/NEJM198710083171501.
- Lilja H., Oldbring J., Rannevik G., Laurell C.B. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.* 1987 Aug; 80(2): 281–5. doi: 10.1172/JCI113070.
- Kumar A., Mikolajczyk S.D., Goel A.S., Millar L.S., Saedi M.S. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res.* 1997; 57(15): 3111–4.
- Mikolajczyk S.D., Rittenhouse H.G. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003 Jun; 52(2): 86–91.
- Mikolajczyk S.D., Marks L.S., Partin A.W., Rittenhouse H.G. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology.* 2002 Jun; 59(6): 797–802. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01605-3.
- Pérez-Ibave D.C., Burciaga-Flores C.H., Elizondo-Riojas M.Á. Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review. *Cancer Epidemiol.* 2018; 54: 48–55. doi: 10.1016/j.canep.2018.03.009.
- Gittes R.F., Nakamura R.M. Female urethral syndrome. A female prostatitis? *West J Med.* 1996 May; 164(5): 435–8.
- Wernert N., Albrecht M., Sesterhenn I., Goebbels R., Bonkhoff H., Seitz G., Inniger R., Remberger K. The ‘female prostate’: location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol.* 1992; 22(1): 64–9. doi: 10.1159/000474724.
- Dodson M.K., Cliby W.A., Keeney G.L., Peterson M.F., Podratz K.C. Skene’s gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol.* 1994 Nov; 55(2): 304–7. doi: 10.1006/gyno.1994.1294.
- Mannello F., Gazzanelli G. Prostate-specific antigen (PSA/hK3): a further player in the field of breast cancer diagnostics? *Breast Cancer Res.* 2001; 3(4): 238–43.
- Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem.* 1995 Jan; 41(1): 54–8.
- Yu H., Diamandis E.P., Levesque M., Gai M., Ragna R., Ponzone R., Sismondi P., Monne M., Croce C.M. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 40(2): 171–8. doi: 10.1007/bf01806212.
- Mannello F., Sebastiani M., Amati S., Gazzanelli G. Prostate-specific antigen expression in a case of intracystic carcinoma of the breast: characterization of immunoreactive protein and literature surveys. *Clin Chem.* 1997 Aug; 43(8 Pt1): 1448–54.
- Clements J., Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun; 78(6): 1536–9. doi: 10.1210/jcem.78.6.7515392.
- Melegos D.N., Yu H., Allen L.C., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Clin Biochem.* 1996 Dec; 29(6): 555–62. doi: 10.1016/s0009-9120(96)00093-8.
- Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem.* 1995 Feb; 41(2): 204–10.
- Olsson A.Y., Bjartell A., Lilja H., Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. *Int J Cancer.* 2005 Jan 10; 113(2): 290–7. doi: 10.1002/ijc.20605.
- Pezilli R., Bertaccini A., Billi P., Zanarini L., Miglio F., Martorana G. Serum prostate-specific antigen in pancreatic disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct; 31(7): 580–3.
- Smith M.R., Biggar S., Hussain M. Prostate-specific antigen messenger RNA is expressed in non-prostate cells: implications for detection of micrometastases. *Cancer Res.* 1995 Jun 15; 55(12): 2640–4.
- Melegos D.N., Yu H., Ashok M., Wang C., Stanczyk F., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar; 82(3): 777–80. doi: 10.1210/jcem.82.3.3792.
- Figuerola C.D., Molina L., Bhoola K.D., Ehrenfeld P. Overview of tissue kallikrein and kallikrein-related peptidases in breast cancer. *Biol Chem.* 2018 Sep 25; 399(9): 937–957. doi: 10.1515/hsz-2018-0111.
- Chan D.W., Booth A.R., Diamandis E.P. Tietz text book of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th rev. St. Louis, USA: Elsevier Saunders, 2006. 2412 p.

28. Razavi S.H., Ghajarzadeh M., Abdollahi A., Shoar S., Omranipour R. Is Serum Prostate-specific Antigen a Diagnostic Marker for Benign and Malignant Breast Tumors in Women? *Int J Prev Med.* 2015 Feb 20; 6: 15. doi: 10.4103/2008-7802.151824.
29. Zarghami N., Grass L., Sauter E.R., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in serum during the menstrual cycle. *Clin Chem.* 1997 Oct; 43(10): 1862–7.
30. Nagar R., Msalati A.A. Changes in Serum PSA During Normal Menstrual Cycle. *Indian J Clin Biochem.* 2013 Jan; 28(1): 84–9. doi: 10.1007/s12291-012-0263-2.
31. Aksoy H., Akçay F., Umudum Z., Yildirim A.K., Memisogullari R. Changes of PSA concentrations in serum and saliva of healthy women during the menstrual cycle. *Ann Clin Lab Sci.* 2002 Winter; 32(1): 31–6.
32. Mannello F., Bianchi G., Gazzanelli G. Immunoreactivity of prostate-specific antigen in plasma and saliva of healthy women. *Clin Chem.* 1996 Jul; 42(7): 1110–1.
33. Burelli A., Cionini R., Rinaldi E., Benelli E., Fiore E., Canale D., Bencivelli W., Nencetti C., Pinchera A., Pucci E. Serum PSA levels are not affected by the menstrual cycle or the menopause, but are increased in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Apr; 29(4): 308–12. doi: 10.1007/BF03344101.
34. Musrap N., Diamandis E.P. Prostate-Specific Antigen as a Marker of Hyperandrogenism in Women and Its Implications for Antidoping. *Clin Chem.* 2016 Aug; 62(8): 1066–74. doi: 10.1373/clinchem.2016.256198.
35. Bili E., Dampala K., Iakovou I., Tzolakidis D., Giannakou A., Tarlatzis B.C. The combination of ovarian volume and outline has better diagnostic accuracy than prostate-specific antigen (PSA) concentrations in women with polycystic ovarian syndrome (PCOs). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug; 179: 32–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.006.
36. Negri C., Tosi F., Dorizzi R., Fortunato A., Spiazzi G.G., Muggeo M., Castello R., Moghetti P. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan; 85(1): 81–4. doi: 10.1210/jcem.85.1.6230.
37. Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem.* 1994 Apr; 27(2): 75–9. doi: 10.1016/0009-9120(94)90015-9.
38. Borchert G.H., Melegos D.N., Tomlinson G., Giai M., Roagna R., Ponzzone R., Sgro L., Diamandis E.P. Molecular forms of prostate-specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases. *Br J Cancer.* 1997; 76(8): 1087–94. doi: 10.1038/bjc.1997.512.
39. Borchert G., Giai M., Diamandis E.P. Elevated levels of prostate specific antigen in serum of women with fibroadenomas and breast cysts. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 587–8. doi: 10.1093/jnci/89.8.587.
40. Radowicki S., Kunicki M., Bandurska-Stankiewicz E. Prostate-specific antigen in the serum of women with benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(2): 212–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.05.023.
41. Black M.H., Giai M., Ponzzone R., Sismondi P., Yu H., Diamandis E.P. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res.* 2000 Feb; 6(2): 467–73.
42. Dash P., Pati S., Mangaraj M., Sahu P.K., Mohapatra P.C. Serum total PSA and free PSA in breast tumors. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Apr; 26(2): 182–6. doi: 10.1007/s12291-011-0115-5.
43. Das S., Paul R., De U., Mukhopadhyay M. The lady with raised prostate specific antigen: do we need to worry? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(8): 2051–3.
44. Romppanen J., Kesikuru R., Kataja V., Eskelinen M., Kosma V.M., Savolainen K., Uusitupa M., Mononen I. Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *Br J Cancer.* 1999 Mar; 79(9–10): 1583–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6690252.
45. Giai M., Yu H., Roagna R., Ponzzone R., Katsaros D., Levesque M.A., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in serum of women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1995 Sep; 72(3): 728–31. doi: 10.1038/bjc.1995.401.
46. Mashkoor F.C., Al-Asadi J.N., Al-Naama L.M. Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct; 37(5): 613–8. doi: 10.1016/j.canep.2013.06.009.
47. Jahir E.T., Devi R., Borthakur B.B. Study of Serum Total PSA and Free PSA as an Oncological Marker in Breast Tumour. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11(3): BC13BC16. doi: 10.7860/JCDR/2017/22111.9543.
48. Usoro A.J., Udoh A.E., Usoro C.A.O., Etuk E.B., Obot A.S. Evaluation of serum levels of mammaglobin, carcinoembryonic antigen, prolactin, estradiol and free prostate specific antigen as biomarkers of breast cancer. *J Global Oncol.* 2018; 4(2): 34. doi: 10.1200/jgo.18.14300.
49. Zhang L., Yu X., Zhou L., Yang Y., Liu S. Diagnostic value of total prostate specific antigen (TPSA) in women with breast cancer in the molecular subtyping era. *J BUON.* 2018 Sep-Oct; 23(5): 1316–1324.
50. Melegos D.N., Diamandis E.P. Diagnostic value of molecular forms of prostate-specific antigen for female breast cancer. *Clin Biochem.* 1996 Jun; 29(3): 193–200. doi: 10.1016/0009-9120(96)00014-e.
51. Li H.F., Xie Q., Nie Q.W., Ye X. Prostate specific antigen as a biomarker for breast cancer: a meta-analysis study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jul; 22(13): 4188–4195. doi: 10.26355/eurrev_201807_15412.
52. Webber M.M., Waghray A., Bello D. Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin Cancer Res.* 1995 Oct; 1(10): 1089–94.
53. Cohen P., Peehl D.M., Graves H.C., Rosenfeld R.G. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol.* 1994 Sep; 142(3): 407–15. doi: 10.1677/joe.0.1420407.
54. Gill Z.P., Perks C.M., Newcomb P.V., Holly J.M. Insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-3) predisposes breast cancer cells to programmed cell death in a non-IGF-dependent manner. *J Biol Chem.* 1997 Oct 10; 272(41): 25602–7. doi: 10.1074/jbc.272.41.25602.
55. Hanamura T., Ohno K., Houkibara S., Murasawa H., Nakamura T., Watanabe H., Kaizuka M., Sawano S., Koyama H., Ito K. Clinical significance of serum PSA in breast cancer patients. *Cancer Research.* 2019 Feb; 79(4): 1–23. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P4-01-23.
56. Yu H., Giai M., Diamandis E.P., Katsaros D., Sutherland D.J., Levesque M.A., Roagna R., Ponzzone R., Sismondi P. Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res.* 1995 May 15; 55(10): 2104–10.

Поступила/Received 13.02.19
Принята в печать/Accepted 19.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеева Наталья Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; профессор кафедры биологии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1805-8141. Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Алентов Игорь Игоревич, кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prognos.06@mail.ru. SPIN-код: 9992-7676. ORCID: 0000-0002-5920-5823.

Ортабаева Дзерасса Радионовна, хирург, врач-онколог общеклинического отдела, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ResearcherID (WOS): Y-6369-2018.

Маршуткина Нина Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8366-9485. ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Закиряходжаев Азизжон Дилшодович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики РУДН, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8421-0364. AuthorID (РИНЦ): 701248. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia S. Sergeeva, Professor, Head of the Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center; Biology Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7102748586. ORCID: 0000-0001-7406-9973.

Igor I. Alentov, PhD, Researcher, Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5920-5823. E-mail: prognoz.01@mail.ru.

Dzerassa R. Ortabaeva, MD, surgeon, oncologist, General Clinic Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): Y-6369-2018.

Nina V. Marshutina, PhD, Senior Researcher, Department of Therapy Response Prediction, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2997-4936.

Azizzhon D. Zikiryahodzhaev, MD, Professor, Head of Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center; Department of Oncology and Radiology of RUDN University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Head P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of Federal Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Васильченко Н.Г., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Полуэктов С.И., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солдатова К.И., Максимов А.Ю., Кит О.И., Сидоренко Ю.С. Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-105-113.

For citation: Vasilchenko N.G., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Potemkin D.S., Poluektov S.I., Gusareva M.A., Kosheleva N.G., Soldatova K.I., Maximov A.Yu., Kit O.I., Sidorenko Yu.S. Modern radiotherapy regimens and biomarkers of radioresistant rectal tumor cells. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 105–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-105-113

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И БИОМАРКЕРЫ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.Г. Васильченко, Д.С. Кутилин, Н.Н. Тимошкина, Д.С. Потемкин,
С.И. Полуэктов, М.А. Гусарева, Н.Г. Кошелева, К.И. Солдатова,
А.Ю. Максимов, О.И. Кит, Ю.С. Сидоренко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: k.denees@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о различных современных схемах (протоколах) лучевой терапии и их эффективности, а также известных в настоящее время маркерах радиорезистентности клеток. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed и Cochrane Library, анализировались публикации с 1984 по 2019 г., 60 из которых были использованы для написания данного обзора. **Результаты.** Рак прямой кишки является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, и за последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости в экономически развитых странах всего мира. В России рак прямой кишки занимает одну из ведущих позиций и в настоящее время по числу диагностированных случаев и числу умерших пациентов уступает лишь таким заболеваниям, как рак легкого, рак желудка и рак молочной железы. Основным эффективным методом лечения рака прямой кишки, признанным как во всем мире, так и в России, остается выполнение предоперационной лучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством. Однако на практике имеются случаи отсутствия реакции у пациентов на предоперационную лучевую терапию, что связано с радиорезистентностью опухолевых клеток. В настоящее время разработаны различные схемы лучевой терапии, отличающиеся по частоте возникновения местных рецидивов, общей выживаемости и качеству жизни больных. Также известны и маркеры радиорезистентности клеток – генетические (изменение экспрессии генов и микро-РНК, мутации) и протеомные (изменение экспрессии белков), которые могут не только нести прогностическую ценность, но также использоваться в качестве мишеней при терапии. **Заключение.** Таким образом, основная проблема, в которой заключается низкий ответ опухолей прямой кишки на различные схемы лучевой терапии, – радиорезистентность опухолевых клеток. И хотя ряд молекулярных биомаркеров был предложен в качестве предикторов ответа на лучевую терапию, на данный момент ни один из них не вошел в клиническую практику. Для создания эффективной панели молекулярных биомаркеров и улучшения персонализированной помощи при раке прямой кишки требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, биомаркеры, лучевая терапия, радиорезистентность.

MODERN RADIOTHERAPY REGIMENS AND BIOMARKERS OF RADIORESISTANT RECTAL TUMOR CELLS

N.G. Vasilchenko, D.S. Kutilin, N.N. Timoshkina, D.S. Potemkin,
S.I. Poluektov, M.A. Gusareva, N.G. Kosheleva, K.I. Soldatova,
A.Yu. Maximov, O.I. Kit, Yu.S. Sidorenko

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Line Street, Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: k.denees@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study: a review of available data on various modern radiation therapy regimens and their effectiveness, as well as currently known markers of tumor radioresistance. **Material and Methods.** We analyzed relevant publications available in the PubMed and Cochrane Library databases between 1984 and 2019, 60 of which were used to write this review. **Results.** Rectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Over the past decade, there has been a significant increase in the incidence of rectal cancer in economically developed countries. In Russia, colorectal cancer is the third most common cancer after lung, gastric and breast cancers. Preoperative radiation therapy followed by surgery is the preferred treatment method for rectal cancer. However, there are cases with no response to preoperative radiation therapy due to tumor cell radioresistance. Various radiotherapy regimens have been developed, differing in their effectiveness: the frequency of local recurrences, overall survival rate and quality of life of patients. Cell radioresistance markers are also known. Among them, there are genetic markers (changes in gene expression and micro-RNA, mutations) and proteomic markers (changes in protein expression), which can carry not only predictive value, but also be used as targets for therapy. **Conclusion.** Radioresistance is the major factor leading to the failure of radiotherapy and poor prognosis in patients with rectal cancer. At present, no molecular biomarkers for radiotherapy response prediction are in routine clinical use. Further research is needed to create an effective panel of molecular biomarkers and to improve personalized care for rectal cancer.

Key words: rectal cancer, biomarkers, radiation therapy, radioresistance.

Введение

В настоящее время в мире рак толстой и прямой кишки занимает 4-е место по числу смертей среди всех онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, в 2018 г. данные нозологии стали причиной смерти 10,9 % из всех онкологических больных мужчин и 9,5 % онкологических больных женщин. Рассматривая рак прямой кишки (РПК), стоит отметить, что в 2018 г. было зарегистрировано 704 376 новых случаев РПК по всему миру (3,9 % от всех случаев диагностирования онкологических заболеваний) и 310 394 смерти от рака прямой кишки (3,2 %) [1]. Данная нозология наиболее характерна для развитых и активно развивающихся стран. В 2018 г. наиболее часто РПК диагностировался у жителей Восточной Европы (у мужчин – 16,9 новых случаев на 100 000, у женщин – 9,0 новых случаев на 100 000).

Поиск новых методов лечения рака прямой кишки является одним из актуальных вопросов современной онкологии. Лучевая терапия (ЛТ) при раке прямой кишки играет важную роль как в облегчении симптомов, так и в локальном контроле заболевания. Использование ЛТ исторически было ограничено в случаях рецидива у тех пациентов, которые ранее получали высокодозное облучение. Напротив, ЛТ может играть роль в увеличении

доли пациентов, ранее не подвергшихся облучению и потенциально пригодных для радикальных операций [2].

Сегодняшние тщательные предоперационные исследования и множество вариантов лечения фактически приводят к слишком большому количеству переменных в процессе принятия решений, с которыми не может справиться ни один хирург, именно поэтому необходимо, чтобы принятие решений о тактике лечения осуществлялось междисциплинарными командами (радиологами, хирургами, генетиками и др.) [3]. Современное лечение рака прямой кишки с применением лучевой терапии имеет несколько вариантов [4]:

1. Предоперационная лучевая терапия:

– короткий курс с последующей немедленной операцией. Показан при более поздних стадиях опухолевого процесса (30–40 % случаев), в этом случае предполагаемый риск рецидива при хирургическом вмешательстве без лучевой терапии слишком высок, при применении короткого курса ЛТ он будет снижен на 50–70 %;

– продолжительный курс с задержкой перед операцией для уменьшения опухоли. Данный подход наиболее часто применяется для пациентов пожилого возраста с распространённым опухолевым процессом (25–30 % случаев).

2. Постоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ).

3. Предоперационная химиолучевая терапия.

Помимо проблемы местного рецидива, было показано, что значительная часть пациентов после радикальных операций по поводу рака прямой кишки серьезно страдала и от длительности пребывания в стационаре. Так, по данным ретроспективного анализа, проведенного по материалам госпитальных регистров в центральной Швеции, было показано, что в среднем у 38 % пациентов возникала недостаточность анастомоза [5]. Эти неудовлетворительные непосредственные результаты послужили основанием для ряда исследований по всему миру, целью которых было определение оптимального подхода к лечению рака прямой кишки.

Короткий или продолжительный курс лучевой терапии?

Использование той или иной формы предоперационной ЛТ стало стандартом для лечения рака прямой кишки. Методика обычно используется либо в виде короткого курса (СОД 25 Гр, фракциями по 5 Гр в течение 1 нед) [6] либо в виде длительного курса лечения (СОД 50,4 Гр, по 1,8 Гр в течение 5,5 нед в сочетании с химиотерапией (ХТ) на основе 5-фторурацила). При кратковременной ЛТ операция чаще всего проводится в течение недели после прекращения лечения. При длительном облучении операция откладывается на 4–8 нед после завершения ХЛТ. Подобный подход приводит к полной резектабельности опухоли у 80 % пациентов, первоначально не подлежащих хирургическому лечению [7].

Эти методики предоперационной ЛТ ориентированы на одинаковые целевые объемы, но различаются по дозе, фракционированию, применению адьюванта и времени до хирургического вмешательства. Например, краткосрочный курс лечения – это североевропейские протоколы лечения, а длительный курс терапии – североамериканские протоколы лечения. Однако цели применения краткосрочной и долгосрочной терапии отличаются. Краткосрочное облучение обеспечивает исключительный локальный контроль и хорошо себя показывает на более ранних стадиях по сравнению с длительным курсом ЛТ, который применяется для локализации распространенного опухолевого процесса, а также для уменьшения негативных последствий лучевой терапии [4].

До- или послеоперационная радиотерапия

Протоколы лечения рака прямой кишки продолжают совершенствоваться, и вместе с этим меняется роль лучевой терапии. Схемы лечения часто зависят от стадии заболевания, результатов визуализации или хирургической патологии. Использование лучевой терапии в различных схемах лечения купирует симптомы у 80 % пациентов с метастазами [8].

В литературе имеется большое количество данных, подтверждающих эффективность предоперационной лучевой терапии по сравнению с послеоперационным облучением. В частности, 2 крупных рандомизированных исследования, проведенных в Упсале и в Германии, показали, что частота местных рецидивов и уровень токсичности меньше при предоперационной лучевой терапии [9]. При метаанализе 14 рандомизированных исследований, сравнивающих предоперационную ЛТ с радикальной операцией, продемонстрировано значительное снижение вероятности смерти и местного рецидива – на 16 и 51 % соответственно [10]. В другом исследовании было продемонстрировано, что предоперационная ХЛТ может повысить резектабельность и вероятность достижения резекции R0 с 26 % до 43–50 % [11]. Комбинированный эффект предоперационного химиолучевого лечения у пациентов, не подвергавшихся облучению, с рецидивным раком прямой кишки и резекцией R0 может увеличить 3-летнюю локальную выживаемость без прогрессирования заболевания на 20 % [12]. Масштабный метаанализ, проведенный по данным нескольких рандомизированных исследований, показывает те же результаты: дооперационное облучение лучше, чем послеоперационная ЛТ [13].

В «Стокгольмском исследовании» оценивали предоперационную ЛТ при операбельном раке прямой кишки у 849 пациентов в период с 1980 по 1986 г. Все рандомизированные пациенты с операбельным раком прямой кишки получили либо предоперационную ЛТ, либо облучение сразу после операции. Отмечено значимое различие в частоте рецидивов у больных, получавших ЛТ и не получавших ЛТ, – 11 против 27 % соответственно ($p < 0,001$) [14]. Авторы считают, что улучшение показателей выживаемости отражает влияние предоперационной ЛТ на частоту местных рецидивов.

В «Голландском исследовании» были проанализированы результаты лечения 1861 пациента. При этом в группе с предоперационной ЛТ было выявлено снижение частоты местных рецидивов (2,4 % против 8,2 % соответственно; $p < 0,001$), что подтвердило преимущества кратковременной методики облучения. Преимущество предоперационной лучевой терапии сохранялось в течение 12-летнего наблюдения (5 % против 11 % соответственно; $p < 0,0001$) [15].

Радиорезистентность опухолевых клеток как фактор снижения частоты успешных случаев лечения рака прямой кишки

Несмотря на то, что применение предоперационной лучевой терапии позволяет значительно снизить риск местного рецидива [9, 16], лишь в 10–30 % случаев удается достичь полного ответа опухоли на облучение [17, 18]. Большая роль в недостаточной эффективности лучевой терапии отводится радиорезистентности опухолевых клеток. По данным ряда

Молекулярные маркеры радиорезистентности опухолевых клеток

Маркер	Уровень экспрессии	Функции немутантной формы генного продукта	Прогностическая или предсказательная ценность маркера
TS [24]	Сверхэкспрессия	Пиримидиновый метаболизм	Неблагоприятный прогностический маркер
P53 [28, 34]	Сверхэкспрессия	Контроль топологии ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
ERCC1 [43]	Сверхэкспрессия	Восстановление аддуктов платиновых ДНК-агентов	Неблагоприятный прогностический маркер
HER-2 [44]	Сверхэкспрессия	Клеточная сигнальная трансдукция	Благоприятный прогностический маркер
PD-L1 [45]	Сверхэкспрессия	Иммунный чекпоинт	Неблагоприятный прогностический маркер
PTEN [46]	Отсутствие экспрессии	Фосфатазная активность	Неблагоприятный прогностический маркер
EGFR [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция пролиферации клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
VEGF [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция роста сосудов	Неблагоприятный прогностический маркер
P21 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция клеточного цикла	Неблагоприятный прогностический маркер
Bax [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция апоптоза	Неблагоприятный прогностический маркер
Bcl2 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция апоптоза	Неблагоприятный прогностический маркер
Ki67 [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регуляция пролиферации клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
HIF1-a [28, 34]	Увеличение экспрессии	Регулятор транскрипции ответа на гипоксию	Неблагоприятный прогностический маркер
NPTX-2 [47]	Снижение экспрессии	Формирование возбуждающего синапса	Благоприятный прогностический маркер
MMP-2,9,12 [20]	Увеличение экспрессии	Разрушение внеклеточного матрикса, ремодуляция тканей	Неблагоприятный прогностический маркер
PLEC1 [48]	Увеличение экспрессии	Поддержание механической целостности клеток, поддержание упругости тканей	Неблагоприятный прогностический маркер
HADHA [48]	Увеличение экспрессии	Бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот	Неблагоприятный прогностический маркер
TKT [48]	Увеличение экспрессии	Участие в гликолизе	Неблагоприятный прогностический маркер
TAGLN [48]	Увеличение экспрессии	Кальций-независимое сокращение гладких мышц	Неблагоприятный прогностический маркер
XRCC2, 3 [49]	Увеличение экспрессии	Репарация двунитовых разрывов в ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
NF-κB [42]	Увеличение экспрессии	Контроль экспрессии генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла	Неблагоприятный прогностический маркер
HSD17B2 [50]	Увеличение экспрессии	Инактивация стероидных гормонов (андрогенов и эстрогенов)	Благоприятный прогностический маркер
HMGCS2 [50]	Увеличение экспрессии	Катализирует первую реакцию кетогенеза	Благоприятный прогностический маркер
VNN1 [51]	Увеличение экспрессии	Белки данного семейства участвуют в транспорте гематопозитических клеток	Неблагоприятный прогностический маркер
DSG3 [52]	Увеличение экспрессии	Клеточная адгезия	Неблагоприятный прогностический маркер
ATM [53]	Увеличение экспрессии	Фосфорилирует несколько ключевых белков, которые инициируют остановку клеточного цикла, запускают репарацию ДНК или апоптоз	Неблагоприятный прогностический маркер
MRE11 [53]	Сверхэкспрессия	Участие в гомологичной рекомбинации, обслуживание теломерных фрагментов, и репарации двойных разрывов ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
PLK1 [54]	Сверхэкспрессия	Участие в клеточном цикле	Неблагоприятный прогностический маркер
GOLPH3 [55]	Увеличение экспрессии	Играет ключевую роль в сортировке и модификации белков, экспортируемых из эндоплазматического ретикулума	Неблагоприятный прогностический маркер

окончание таблицы

PAF15 [56]	Увеличение экспрессии	Регулятор репарации ДНК во время репликации ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
BECN1 [57]	Снижение экспрессии	Регулирует аутофагию, катаболический процесс деградации, вызванный голодом	Неблагоприятный прогностический маркер
VRK1 and VRK2 [58]	Увеличение экспрессии	Участие в пролиферации клеток	Неблагоприятные прогностические маркеры
FAK [59]	Увеличение экспрессии	Участие в клеточной адгезии	Неблагоприятный прогностический маркер
FGFR4 [41]	Увеличение экспрессии	Пролиферация, дифференцировка, миграция клеток, биосинтез желчных кислот, метаболизм витамина D и липидов, поглощение глюкозы и гомеостаз фосфатов	Неблагоприятный прогностический маркер
RAD51 [41]	Увеличение экспрессии	Участие в гомологичной рекомбинации и репарации двунитевых разрывов в ДНК	Неблагоприятный прогностический маркер
APAF-1 [60]	Увеличение экспрессии	Инициация апоптоза	Благоприятный прогностический маркер
COX-2 [60]	Увеличение экспрессии	Формирование простаноидов (например, тромбоксана и простагландинов)	Неблагоприятный прогностический маркер
c-Myc [37]	Увеличение экспрессии	Играет роль в прогрессировании клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации	Неблагоприятный прогностический маркер
PCNA [37]	Увеличение экспрессии	Участие в репликации	Неблагоприятный прогностический маркер
TIMP1 [37]	Увеличение экспрессии	Ингибирование матриксных металлопротеиназ	Неблагоприятный прогностический маркер
NDRG1 [23]	Увеличение экспрессии	Участвует в реакции на стресс, ответе гормонов, росте клеток и их дифференцировке	Неблагоприятный прогностический маркер
OCT4 [21]	Увеличение экспрессии	Играет ключевую роль в эмбриональном развитии и плюрипотентности стволовых клеток	Неблагоприятный прогностический маркер

Примечания: TS – thymidylate synthase; PLEC1 – Plectin-1; HADHA – hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; TKT – transketolase; TAGLN – transgelin; XRCC2 – X-ray repair cross-complementing protein 2; NF-KB – nuclear factor-KB; HSD17B2 – 17-p-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; HMGCS2 – 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase; VNN – vascular non-inflammatory molecule 1; DSG3 – desmoglein 3; ATM – ataxia telangiectasia mutated; MRE11 – meiotic recombination 11 homolog A; Plk1 – polo-like kinase 1; GOLPH3 – golgi phosphoprotein 3; Paf15 – PCNA-associated factor 1; VRK1 and 2 – vaccinia-related kinase 1 and 2; FAK – focal adhesion kinase; FGFR4 – fibroblast growth factor receptor 4; APAF-1 – apoptotic protease-activating factor 1; COX-2 – cyclooxygenase-2; PCNA – proliferating cell nuclear antigen; TIMP1 – tissue inhibitor of metalloproteinases 1; XRCC2, 3 – X-ray repair cross-complementing protein 2, 3; NPTX2 – Neuronal pentraxin II; EGFR – epidermal growth factor receptor; VEGF – vascular endothelial growth factor; Bax – BCL2-associated X protein; Bcl2 – B-cell CLL/lymphoma 2; Ki67 – marker of proliferation Ki67; COX-2 – cyclooxygenase-2; HIF1-a – hypoxia-inducible factor 1-a; MMP-2, 9, 12 – matrix metalloproteinase-2, 9, 12; NDRG1 – N-Myc Downstream Regulated 1; OCT4 – octamer-binding transcription factor 4.

авторов, при наблюдении за пациентами, получавшими как предоперационную, так и постоперационную ЛТ, полная регрессия была отмечена лишь у 54 (9,8 %) больных, также в ходе исследования был отмечен летальный исход у 196 (33 %) пациентов. Авторы отмечают необходимость интенсификации исследований по поиску эффективных биомаркеров радиорезистентности [19].

Молекулярные, биохимические и другие маркеры прогноза лечения и радиорезистентности опухолевых клеток

Исследования в области биомаркеров радиорезистентности опухолевых клеток вызывают большой научный интерес [20–24]. Все биомаркеры ответа опухоли на лучевую терапию можно разделить на три группы:

– биомаркеры в опухолевой ткани:

- генетические (различные фракции РНК, мутации в генах, повышенная экспрессия отдельных генов и пр.),

- протеомные (экспрессия белков и концентрация, активность ферментов и др.);
- биомаркеры, обнаруживаемые в крови.

Генетические маркеры радиорезистентности опухолевых клеток

Мутации и изменения экспрессии отдельных генов и микро-РНК. В ответе опухолей на терапию большую роль отводят мутациям в генах KRAS и TP53. В ряде исследований было показано, что при наличии у пациентов дикого типа гена p53 был хороший ответ на лучевую терапию [25]. Значимыми мутациями в гене KRAS, обуславливающими плохой ответ опухолей на химиолучевую терапию, по мнению ряда авторов, считаются мутации в 12, 13 и 16 кодонах данного гена, хотя, по мнению других авторов, данные являются спорными [26–27]. Теме изменения уровня экспрессии отдельных генов или групп генов посвящено большое количество исследований. Особую роль в ответе опухолевых клеток на химиолучевую терапию отводят повы-

шению экспрессии генов «стволовости» (OCT4) [21], гена NDRG1 (N-Myc Downstream Regulated 1) [23], а также семейства генов XRCC (X-ray repair cross-complementing protein 2, 3) [20].

МикроРНК

На основании множества статей, исследовавших профиль экспрессии отдельных видов микроРНК, было выявлено, что при лучевой терапии происходит увеличение уровня экспрессии следующих РНК-молекул: miR-1183, miR-1224-5p, miR-1246, miR-125a-3p, miR-125b, miR-125-b1, miR-1274b, miR-1290-3p, miR-145, miR-1471, miR-153, miR-16, miR-188-5p, miR-190b, miR-1909, miR-196b, miR-200c, miR-205-5p, miR-21, miR-21-5p, miR-215, miR-29b-2, miR-450a, miR-450b-5p, miR-483-5p, miR-490, miR-519c-3p, miR-561, miR-590-5p, miR-622, miR-630, miR-671-5p, miR-720, miR-765, miR-99, miR-99a, let-7c, let-7e, miR-492, miR-542-5p, miR-584, miR-483-5p, miR-144, miR-2110, miR-652, miR-375, miR-147b, miR-148a, miR-190, miR-26a/b, and miR-338-3p, miR-135b, miR-21 [2833]. При этом особую роль в ответе на лучевую терапию при раке прямой кишки играют такие микроРНК, как miR-21, miR-99b и miR-375, повышенная экспрессия которых была ассоциирована с плохим ответом опухолевых клеток [33].

Протеомные биомаркеры

В ответ на лучевую терапию увеличивается экспрессия ряда белковых молекул в опухолях разных нозологий (EGFR, VEGF, p21, p53, MMP-2, 9, COX-2, Вах, Vcl2, ki-67, HIF1-a) [28, 34]. При работе с клеточными линиями рака прямой кишки также выявлены подобные белки (NDRG1, c-MYC, PCNA, TIMP1, XRCC2, 3, FGFR4, RAD51, NPTX2, MMP12) [20]. Подробное описание данных маркеров радиорезистентности представлено в таблице.

Маркеры ответа на лучевую терапию, обнаруживаемые в крови

Среди биомаркеров, ассоциированных с радиорезистентностью клеток, стоит отметить раково-эмбриональный антиген (РЭА, Carcinoembryonic antigen (CEA), повышенная концентрация которого была ассоциирована с регрессией заболевания и хорошим ответом на лучевую терапию. Соответственно, низкая концентрация данного антигена в крови была ассоциирована с плохим ответом на терапию [20].

К маркерным микроРНК, выявляемым при лучевой терапии, экспрессия которых увеличивалась у пациентов, не отвечающих на терапию, относятся: miR-154, miR-409-3p, miR-127-3p, miR-214*, miR-299-5p и miR-125b, miR-345; экспрессия которых уменьшалась у пациентов, не отвечающих на терапию: miR-33a, miR-30e, miR-338-3p, miR-200a и miR-378) [35, 36]. К другим маркерам, обнаруживаемым в крови при лечении рака прямой кишки,

можно отнести циркулирующие опухолевые клетки (Circulating Tumor Cells (CTC's), уровень которых был значительно ниже у пациентов, опухоли которых положительно реагировали на терапию; Бесклеточно-циркулирующие нуклеиновые кислоты (Circulating Cell-Free Nucleic Acids) также являются хорошим жидкобиопсийным маркером при лечении рака прямой кишки, уровень данных НК возрастает при раке прямой кишки, а при лечении у людей с положительным ответом на терапию наблюдается метилирование промотора MGMT в циркулирующей ДНК; хорошими маркерами являются и цитокины, в частности, более высокий уровень IL-6 и TNF-а был отмечен у пациентов, положительно отвечавших на терапию [20].

Заключение

Протоколы лечения рака прямой кишки сильно изменились за последнее десятилетие и находятся в состоянии постоянного совершенствования. Применение ЛТ вызывает уменьшение размеров опухоли и явно снижает риск локального рецидива. Однако полного ответа удастся достичь в небольшом числе клинических наблюдений, что связано с радиорезистентностью опухолевых клеток. Ряд молекулярных биомаркеров предложен в качестве предикторов ответа на химиолучевую терапию, однако ни один из них не дошел до клинической практики. Это можно объяснить несколькими причинами.

Во-первых, в большинстве исследований оценивается один тип биомаркеров, состоящий из профилей экспрессии генов, белков или микроРНК, без оценки их эффективности по сравнению с другими маркерами и с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Таким образом, существует необходимость сравнивать различные типы биомаркеров. Примеры успешной интеграции биомаркеров включают в себя тканевую экспрессию трех белков c-MYC, PCNA и TIMP1 в сочетании с экстрамуральной сосудистой инвазией, выявленной на МРТ [37]. Циркулирующие опухолевые клетки также могут быть многообещающими биомаркерами, поскольку их эффективность в прогнозировании ответа на терапию была выше, чем у РЭА [38].

Во-вторых, рак прямой кишки является гетерогенным заболеванием, поэтому очень сложно подобрать универсальный биомаркер, который смог бы прогнозировать успех лечения для всех пациентов. Хотя эксперименты *in vitro* с использованием клеточных линий выявили потенциальные функции некоторых биомаркеров, в частности XRCC3 [39], XRCC2 [40], FGFR4 [41] и NF-KB [42], в отношении чувствительности к лучевой терапии, однако есть необходимость в изучении радиорезистентности опухолевых клеток.

В-третьих, существуют значительные различия в схемах лечения, включая режимы химиотерапии, дозы облучения и интервал между ними и хирургическим вмешательством. Поэтому будущие исследования должны быть спланированы таким

образом, чтобы иметь достаточное количество образцов, следуя тем же режимам химиолучевой терапии и стандартизированной системе оценки опухолевого ответа.

Таким образом, пока прогностические молекулярные биомаркеры для ответа на лучевую терапию не являются достаточно надежными, чтобы иметь клиническую значимость, интеграция

различных типов биомаркеров, использование методов визуализации, идентификация связей с биологией опухоли и строгая валидация (использование образцов, отражающих гетерогенность заболевания) позволят разработать чувствительную и экономически эффективную панель молекулярных биомаркеров и улучшить персонализированную помощь при раке прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Romano G.M., Bianco F., De Franciscis S., Belli A. The Management of Recurrent Rectal Cancer: A European Perspective. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham. 2019. p. 521–536. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_27.
3. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci*. 2012 May; 117(2): 225–36. doi: 10.3109/03009734.2012.658974.
4. Glimelius B. The Swedish Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham; 2019. p. 335–353. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_19
5. Pählman L., Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1984; 150(4): 331–5.
6. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., Pählman L., Rutqvist L.E., Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3; 336(14): 980–7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Springer, Cham; 2019. P. 365–403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_21.
8. Bae S.H., Park W., Choi D.H., Nam H., Kang W.K., Park Y.S., Park J.O., Chun H.K., Lee W.Y., Yun S.H., Kim H.C. Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011 May 21; 6: 52. doi: 10.1186/1748-717X-6-52.
9. Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.R., Villanueva M.T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1; 30(16): 1926–33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
10. Cammà C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(8): 1008–1015. doi: 10.1001/jama.284.8.1008.
11. Holman F.A., Bosman S.J., Haddock M.G., Gunderson L.L., Kusters M., Nieuwenhuijzen G.A.P., van den Berg H., Nelson H., Rutten H.J. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan; 43(1): 107–117. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.015.
12. Cai G., Zhu J., Palmer J.D., Xu Y., Hu W., Gu W., Cai S., Zhang Z. CAPIRI-IMRT: a phase II study of concurrent capecitabine and irinotecan with intensity-modulated radiation therapy for the treatment of recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2015 Feb 28; 10: 57. doi: 10.1186/s13014-015-0360-5.
13. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001; 358(9290): 1291–304. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06409-1.
14. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20; 23(24): 5644–50. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
15. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pählman L., Glimelius B., van de Velde C.J.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun; 12(6): 575–82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
16. Roh M.S., Colangelo L.H., O'Connell M.J., Yothers G., Deutsch M., Allegra C.J., Kahlenberg M.S., Baez-Diaz L., Ursiny C.S., Petrelli N.J., Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1; 27(31): 5124–30. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
17. Martin S.T., Heneghan H.M., Winter D.C. Systematic review and metaanalysis of outcomes following pathological complete response and neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Jul; 99(7): 918–28. doi: 10.1002/bjs.8702.
18. Glynn-Jones R., Hughes R. Complete response after chemoradiotherapy in rectal cancer (watch-and-wait): have we cracked the code?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Feb; 28(2): 152–160. doi: 10.1016/j.clon.2015.10.011.
19. Langrand-Escure J., Diao P., Garcia M.A., Wang G., Guy J.B., Espenel S., Guillaume E., Rehailia-Blanchard A., Pigné G., de Laroche G., Kaczmarek D., Muron T., Porcheron J., Phelip J.M., Vallard A., Magné N. Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey. *Sci Rep*. 2018 Jul 16; 8(1): 10708. doi: 10.1038/s41598-018-29040-2.
20. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3). pii: E573. doi: 10.3390/ijms18030573.
21. You L., Guo X., Huang Y. Correlation of Cancer Stem-Cell Markers OCT4, SOX2, and NANOG with Clinicopathological Features and Prognosis in Operative Patients with Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2018 Jan; 59(1): 35–42. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.35.
22. Bowden D.L., Sutton P.A., Wall M.A., Jithesh P.V., Jenkins R.E., Palmer D.H., Goldring C.E., Parsons J.L., Park B.K., Kitteringham N.R., Vimalachandran D. Proteomic profiling of rectal cancer reveals acid ceramidase is implicated in radiation response. *J Proteom*. 2018; 179: 53–60. doi: 10.1016/j.jpro.2018.02.030.
23. Kim S.C., Shin Y.K., Kim Y.A., Jang S.G., Ku J.L. Identification of genes inducing resistance to ionizing radiation in human rectal cancer cell lines: re-sensitization of radio-resistant rectal cancer cells through down regulating NDRG1. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 594. doi: 10.1186/s12885-018-4514-3.
24. Bottarelli L., De'Angelis G.L., Azzoni C., Di Mario F., De'Angelis N., Leandro G., Fornaroli F., Gaiani F., Negri F. Potential predictive biomarkers in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemo-radiotherapy. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17; 89(9S): 102–106. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7881.
25. Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Muroto K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5(20): 9641–9. doi: 10.18632/oncotarget.2438.
26. Martellucci J., Alemanno G., Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg*. 2015 Mar; 67(1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.
27. Duldulao M.P., Lee W., Nelson R.A., Li W., Chen Z., Kim J., Garcia-Aguilar J. Mutations in specific codons of the KRAS oncogene are associated with variable resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul; 20(7): 2166–71. doi: 10.1245/s10434-013-2910-0.
28. Kim N.K., Hur H. New Perspectives on Predictive Biomarkers of Tumor Response and Their Clinical Application in Preoperative Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Yonsei Med J*. 2015 Nov; 56(6): 1461–77. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1461.
29. Azizian A., Gruber J., Ghadimi B.M., Gaedcke J. MicroRNA in rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 May 15; 8(5): 416–26. doi: 10.4251/wjgo.v8.i5.416.
30. Lim S.H., Chua W., Henderson C., Ng W., Shin J.S., Chantrill L., Asghari R., Lee C.S., Spring K.J., de Souza P. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct; 96(1): 67–80. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.003.
31. Conde-Muñoz R., Cuadros M., Zambudio N., Segura-Jiménez I., Cano C., Palma P. Predictive Biomarkers for Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 921435. doi: 10.1155/2015/921435.
32. Gaedcke J., Grade M., Camps J., Sökilde R., Kaczowski B., Schetter A.J., Difilippantonio M.J., Harris C.C., Ghadimi B.M., Moller S., Beissbarth T., Ried T., Litman T. The rectal cancer microRNAome—microRNA expression in rectal cancer and matched normal mucosa. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(18): 4919–30.

33. Campayo M, Navarro A, Benítez J.C., Santasusagna S, Ferrer C., Monzó M., Cirera L. miR-21, miR-99b and miR-375 combination as predictive response signature for preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *PLoS One*. 2018 Nov 2; 13(11): e0206542. doi: 10.1371/journal.pone.0206542.
34. Molinari C, Matteucci F, Caroli P, Passardi A. Biomarkers and Molecular Imaging as Predictors of Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec; 14(4): 227–38. doi: 10.1016/j.clcc.2015.05.014.
35. D'Angelo E, Fassan M, Maretto I, Pucciarelli S, Zanon C., Digito M, Rugge M, Nitti D, Agostini M. Serum miR-125b is a non-invasive predictive biomarker of the pre-operative chemoradiotherapy responsiveness in patients with rectal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016 May 10; 7(19): 28647–57. doi: 10.18632/oncotarget.8725.
36. Yu J, Li N, Wang X, Ren H, Wang W, Wang S, Song Y, Liu Y, Li Y, Zhou X, Luo A, Liu Z, Jin J. Circulating serum microRNA-345 correlates with unfavorable pathological response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 27; 7(39): 64233–64243. doi: 10.18632/oncotarget.11649.
37. Li X.F., Jiang Z., Gao Y., Li C.X., Shen B.Z. Combination of three-gene immunohistochemical panel and magnetic resonance imaging-detected extramural invasion to assess prognosis in non-advanced rectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 14; 22(38): 8576–8583.
38. Sun W, Li G, Wan J, Zhu J, Shen W, Zhang Z. Circulating tumor cells: A promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Oncotarget*. 2016 Oct 25; 7(43): 69507–69517. doi: 10.18632/oncotarget.10875.
39. Agostini M, Zangrando A, Pastrello C, D'Angelo E, Romano G., Giovannoni R, Giordan M, Maretto I, Bedin C, Zanon C, Digito M, Esposito G, Mescoli C, Lavitrano M, Rizzolio F, Jurisica I, Giordano A, Pucciarelli S, Nitti D. A functional biological network centered on XRCC3: a new possible marker of chemoradiotherapy resistance in rectal cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16(8): 1160–71. doi: 10.1080/15384047.2015.1046652.
40. Qin C.J., Song X.M., Chen Z.H., Ren X.Q., Xu K.W., Jing H., He Y.L. XRCC2 as a predictive biomarker for radioresistance in locally advanced rectal cancer patients undergoing preoperative radiotherapy. *Oncotarget*. 2015 Oct 13; 6(31): 32193–204. doi: 10.18632/oncotarget.4975.
41. Ahmed M.A., Selzer E., Dörr W, Jomrich G., Harpain F, Silberhumer G.R., Müllauer L., Holzmann K., Grasl-Kraupp B., Grusch M., Berger W., Marian B. Fibroblast growth factor receptor 4 induced resistance to radiation therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Oct 25; 7(43): 69976–69990. doi: 10.18632/oncotarget.12099.
42. Voboril R., Rychterova V., Voborilova J, Kubecova M., Fanta J., Dvorak J. NF-κB/p65 expression before and after treatment in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant (chemo)radiotherapy and surgery: prognostic marker for disease progression and survival. *Neoplasma*. 2016; 63(3): 462–70. doi: 10.4149/317_151013N525.
43. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong Y.P., Uetake H., Danenberg K.D., Groshen S, Tsao-Wei D.D., Danenberg P.V., Lenz H.J. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Dec 1; 19(23): 4298–304. doi: 10.1200/JCO.2001.19.23.4298.
44. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., Bencardino K., Lonardi S., Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E., Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A., Siravegna G., Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronesi S, Comoglio P.M., Bardelli A, Marsoni S., Siena S. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
45. Li Y, Liang L, Dai W, Cai G, Xu Y, Li X, Li Q, Cai S. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2016 Aug 24; 15(1): 55. doi: 10.1186/s12943-016-0539-x.
46. Therkildsen C., Bergmann T.K., Henriksen-Schnack T., Ladelund S., Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014 Jul; 53(7): 852–64. doi: 10.3109/0284186X.2014.895036.
47. Karagkounis G., Thai L., DeVecchio J., Gantt G.A., Duraes L., Pai R.K., Kalady M.F. NPTX2 is associated with neoadjuvant therapy response in rectal cancer. *J Surg Res*. 2016 May 1; 202(1): 112–7. doi: 10.1016/j.jss.2015.12.042.
48. Croner R.S., Sevim M., Metodiev M.V., Jo P., Ghadimi M., Schellerer V., Brunner M., Geppert C., Rau T., Stürzl M., Naschberger E., Matzel K.E., Hohenberger W., Lottspeich F, Kellermann J. Identification of Predictive Markers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Carcinomas by Proteomic Isotope Coded Protein Label (ICPL) Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 4; 17(2): 209. doi: 10.3390/ijms17020209.
49. Guo Y, Jiang W, Ao L, Song K, Chen H, Guan Q, Gao Q, Cheng J, Liu H, Wang X, Guan G, Guo Z. A qualitative signature for predicting pathological response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancers. *Radiother Oncol*. 2018; 129(1): 149–153. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.010.
50. Lee Y.E., He H.L., Shiu Y.L., Lee S.W., Lin L.C., Wu T.F., Chang I.W., Lee H.H., Li C.F. The prognostic impact of lipid biosynthesis-associated markers, HSD17B2 and HMGS2, in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Tumour Biol*. 2015 Sep; 36(10): 7675–83. doi: 10.1007/s13277-015-3503-2.
51. Chai C.Y., Zhang Y., Song J., Lin S.C., Sun S., Chang I.W. VNN1 overexpression is associated with poor response to preoperative chemoradiotherapy and adverse prognosis in patients with rectal cancers. *Am J Transl Res*. 2016 Oct 15; 8(10): 4455–4463.
52. Chao T.B., Li C.F., Lin C.Y., Tian Y.F., Chang I.W., Sheu M.J., Lee Y.E., Chan T.C., He H.L. Prognostic significance of DSG3 in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. *Future Oncol*. 2016 Jun; 12(12): 1457–67. doi: 10.2217/fon-2016-0071.
53. Ho V, Chung L, Revoltar M, Lim S.H., Tut T.G., Abubakar A., Henderson C.J., Chua W, Ng W, Lee M., De Souza P, Morgan M., Lee C.S., Shin J.S. MRE11 and ATM Expression Levels Predict Rectal Cancer Survival and Their Association with Radiotherapy Response. *PLoS One*. 2016 Dec 8; 11(12): e0167675. doi: 10.1371/journal.pone.0167675.
54. Cebrián A., Gómez Del Pulgar T., Fernández-Aceñero M.J., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevaldo L., Martínez-Useros J., Marin-Arango J.P., Caramés C., Vega-Bravo R., Rodríguez-Remírez M., Manzarbeitia F, García-Foncillas J. Decreased PLK1 expression denotes therapy resistance and unfavourable disease-free survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Pathol Res Pract*. 2016 Dec; 212(12): 1133–1137. doi: 10.1016/j.prp.2016.09.012.
55. Zhu K., Zhao Q., Yue J., Shi P., Yan H., Xu X., Wang R. GOLPH3 overexpression correlates with poor response to neoadjuvant therapy and prognosis in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Oct 18; 7(42): 68328–68338. doi: 10.18632/oncotarget.12008.
56. Yan R., Zhu K., Dang C., Lan K., Wang H., Yuan D., Chen W., Meltzer S.J., Li K. Paf15 expression correlates with rectal cancer prognosis, cell proliferation and radiation response. *Oncotarget*. 2016 Oct 18; 7(42): 68328–68338. doi: 10.18632/oncotarget.12008.
57. Zaanan A., Park J.M., Tougeron D., Huang S., Wu T.T., Foster N.R., Sinicrope F.A. Association of beclin 1 expression with response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Int J Cancer*. 2015 Sep 15; 137(6): 1498–502. doi: 10.1002/ijc.29496.
58. Del Puerto-Nevaldo L., Marin-Arango J.P., Fernandez-Aceñero M.J., Arroyo-Manzano D., Martinez-Useros J., Borrero-Palacios A., Rodriguez-Remirez M., Cebrian A., Gomez Del Pulgar T., Cruz-Ramos M., Carames C., Lopez-Botet B., Garcia-Foncillas J. Predictive value of vrk 1 and 2 for rectal adenocarcinoma response to neoadjuvant chemoradiation therapy: a retrospective observational cohort study. *BMC Cancer*. 2016 Jul 25; 16: 519. doi: 10.1186/s12885-016-2574-9.
59. Gómez Del Pulgar T., Cebrián A., Fernández-Aceñero M.J., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevaldo L., Martínez-Useros J., Marin-Arango J.P., Caramés C., Vega-Bravo R., Rodríguez-Remírez M., Cruz-Ramos M., Manzarbeitia F, García-Foncillas J. Focal adhesion kinase: predictor of tumour response and risk factor for recurrence after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *J Cell Mol Med*. 2016 Sep; 20(9): 1729–36. doi: 10.1111/jcmm.12879.
60. Peng H., You K., Zhang R., Xi S., Zhang T., Dong J., Cai M., Wang C., Zhang H., Zhou T., Gao Y., Wen B. Predictive value of APAF-1 and COX-2 expression in pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jun 7; 7(23): 35233–40. doi: 10.18632/oncotarget.9125.

Поступила/Received 05.06.19
Принята в печать/Accepted 13.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильченко Никита Геннадьевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: wnikita37@gmail.com. SPIN-код: 5411-1182. Author ID (Scopus): 57196449311. ORCID: 0000-0001-8829-3861.

Кутилин Денис Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID 0000-0002-8942-3733. SPIN-код 8382-4460 Author ID (Scopus): 55328886800.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Потемкин Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2789-0569. ORCID: 0000-0002-5221-3644.

Полуэктов Сергей Игоревич, врач-онколог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Гусарева Марина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Кошелева Наталья Геннадьевна, врач-радиолог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Солдатова Кристина Игоревна, аспирант, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7322-5589. ORCID: 0000-0002-8373-6165.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Сидоренко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8341-5407. Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гос. задания «Поиск предикторов радиорезистентности рака прямой кишки и разработка персонализированных неoadъювантных терапевтических подходов».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikita G. Vasilchenko, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: wnikita37@gmail.com. Author ID (Scopus): 57196449311. ORCID: 0000-0001-8829-3861.

Denis S. Kutilin, PhD, Senior Researcher Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8942-3733. Author ID (Scopus): 55328886800.

Natalia N. Timoshkina, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Dmitry S. Potyomkin, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-5221-3644.

Sergey I. Poluektov, MD, oncologist, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Marina A. Gusareva, PhD, Head of the Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Natalya G. Kosheleva, MD, radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Kristina I. Soldatova, graduate student, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Alexey Y. Maksimov, MD, Professor, Deputy Director for Science, Director General for Science, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8373-6165.

Oleg I. Kit, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Yuri S. Sidorenko, MD, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences of the Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Funding

Research as part of a state assignment «Search for predictors of radioresistance of colorectal cancer and development of personalized neoadjuvant therapeutic approaches».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В., Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Периперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 114–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121.
For citation: *Potapov A.L., Dorozhkin A.D., Gamaiunov S.V., Skoropad V.Yu., Kostyuk I.P., Kudryavtsev D.D., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Perioperative nutritional support in gastric cancer patients undergoing radical surgery. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 114–121. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

А.Л. Потапов¹, А.Д. Дорожкин¹, С.В. Гамаюнов¹, В.Ю. Скоропад¹,
И.П. Костюк², Д.Д. Кудрявцев¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия¹
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова, 10. E-mail: ALP8@yandex.ru¹
ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» (ЛОКОД), г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39²

Аннотация

Целью исследования является анализ современных данных о проведении нутритивной поддержки у пациентов, оперируемых по поводу рака желудка. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы, касающейся вопросов нутритивной поддержки при раке желудка. Использованы информационные базы данных eLibrary.ru, PubMed и ключевые слова «хирургия», «рак желудка», «питание», «ERAS» на русском и английском языках. Сделан акцент на исследования за последние пять лет с высоким уровнем доказательности (систематические обзоры, метаанализы) и обновленные клинические рекомендации Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN, 2017) и Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАР, 2018). **Результаты.** Подавляющему большинству больных раком желудка перед операцией показано проведение нутритивной поддержки. Во всех случаях следует отдавать предпочтение иммунным смесям, которые надо применять не менее 5–7 дней до операции и продолжать в послеоперационном периоде. У пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью необходим курс предоперационной нутритивной поддержки длительностью 7–14 дней с использованием иммунных смесей энтерально, а недостающую часть необходимо обеспечить с помощью добавочного парентерального питания. В послеоперационном периоде показано возобновление нутритивной поддержки в течение первых 6–12 ч после операции. У пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью показана установка питательного зонда за зону дистального анастомоза и раннее начало энтерального питания и «добавочного» парентерального питания. **Заключение.** Нутритивная недостаточность является актуальной проблемой при раке желудка, влияет на частоту послеоперационных осложнений, общую выживаемость пациентов и косвенно – на канцер-специфическую летальность. Всем пациентам в предоперационном периоде необходимо проведение нутритивной поддержки иммунными смесями. Коррекция нутритивной недостаточности должна проводиться на всех этапах лечения, включая неoadъювантную терапию. Нутритивная поддержка должна рассматриваться как часть стратегии ускоренной реабилитации хирургических пациентов (ERAS), ее следует сочетать с умеренными физическими нагрузками. У пациентов, получающих неoadъювантную химиолучевую терапию, целесообразно рассмотреть возможность проведения полного комплекса реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: хирургия, рак желудка, ERAS, нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, иммунные смеси.

PERIOPERATIVE NUTRITIONAL SUPPORT IN GASTRIC CANCER PATIENTS UNDERGOING RADICAL SURGERY

A.L. Potapov¹, A.D. Dorozhkin¹, S.V. Gamaiunov¹, V.Yu. Skoropad¹,
I.P. Kostyuk², D.D. Kudryavtsev¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹
10, Zhukova Street, Obninsk, 249031, Russia. E-mail: ALP8@yandex.ru¹
Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary, St. Petersburg, Russia²
37-39, Liteyniy Prospect, St. Petersburg, 191014, Russia²

Abstract

The purpose of this review was to analyze current data on nutritional support (NS) in gastric cancer patients undergoing radical surgery. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the electronic databases eLIBRARY.RU, PubMed using the keywords «surgery», «stomach cancer», «nutrition», «ERAS». Emphasis was placed on studies with a high level of evidence (systematic reviews, meta-analyses) and updated clinical recommendations of the European society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN, 2017) and the Federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia (FAR, 2018). **Results.** Nutritional support before surgery is recommended for most patients with gastric cancer. In all cases, priority should be given to nutrients that support immunity. Immunonutrition should commence at least 57 days prior to surgery and continue postoperatively. Patients with severe malnutrition should receive preoperative NS for 7–14 days with the use of enteral immune mixtures. Supplementation of missing calories by parenteral nutrition (PN) is then recommended. In the postoperative period, renewal of NS during the first 6–12 hours after surgery is indicated. In patients with severe malnutrition, the installation of a nutrient probe beyond distal anastomosis and the early onset of enteral nutrition with supplemental parenteral nutrition are recommended. **Conclusion.** Nutritional management of patients with gastric cancer represents a challenge. For patients undergoing surgery, the preoperative nutritional condition directly affects postoperative prognosis, overall survival and disease-specific survival. Perioperative nutritional support is recommended for all patients. Nutritional support should be considered as a part of the strategy of accelerated rehabilitation after surgery (ERAS), and it should be combined with moderate physical activity. In patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy, the use of full range of pre-rehabilitation measures is recommended.

Key words: surgery, gastric cancer, ERAS, nutritive failure, nutritive support, enteral immune mixtures.

Введение

Среди всех онкологических заболеваний рак желудка (РЖ) сопровождается наиболее высоким риском развития нутритивной недостаточности (НН), встречающейся у 87 % пациентов, из которых около 15 % уже на момент постановки диагноза имеют потерю 10 % массы тела за последние 6 мес [1, 2]. Основным видом радикального лечения при данной патологии является выполнение субтотальной резекции желудка или гастрэктомии в сочетании с химиотерапией в неoadъювантном и адъювантном режимах. Подобное лечение является весьма агрессивным, в результате чего после операции выраженность НН еще более усугубляется. Хорошо известно, что ее наличие значительно ухудшает результаты всех видов лечения онкологических пациентов, в том числе повышает частоту хирургических осложнений [3–5]. Последний факт имеет особое значение, поскольку при РЖ развитие осложнений может негативно влиять на 5-летнюю общую и канцерспецифическую выживаемость [6]. В России в структуре онкологической заболеваемости РЖ занимает 4–5-е место и является второй по частоте причиной смерти от злокачественных

новообразований [7], что делает проблему организации питания у данной категории пациентов значимой не только в научно-практическом, но и социальном отношении.

В последние годы подходы к периоперационному ведению пациентов РЖ, в том числе к коррекции НН, существенным образом пересматриваются. Все шире обсуждается целесообразность внедрения протоколов ускоренной реабилитации (enhanced recovery after surgery – ERAS), которые предусматривают раннее начало перорального приема жидкости и пищи после операции [8–10]. Опубликованы новые клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки (НП) в онкологии [11] и при объемных хирургических вмешательствах [3, 4].

Целью исследования является анализ современных научных данных о проведении нутритивной поддержки у пациентов, оперируемых по поводу рака желудка.

Поиск информации проведен с использованием научных баз данных elibrary.ru, PubMed и ключевых слов «хирургия», «рак желудка», «питание», «ERAS». Глубина поиска – 5 лет.

Нутритивная недостаточность при раке желудка и ее значение

Патогенез НН при РЖ является многофакторным. На фоне повышения концентрации медиаторов воспаления (TNF α , IL-1, IL-6, IFN γ) развивается центральная анорексия, инсулинорезистентность, белковый гиперкатаболизм и липолиз, что клинически выражается потерей мышечной и жировой ткани. Потеря мышечной массы (саркопения) может преобладать над потерей жира, особенно у пациентов с исходно избыточным весом, у которых может формироваться синдром саркопенического ожирения. Патология физиология данного процесса подробно описана [1, 11, 12] и не является предметом настоящего обзора. У пациентов РЖ НН может усугубляться из-за дисфагии на фоне обструкции выходного отдела опухолью и рецидивирующих кровотечениях [13]. Неoadьювантная химиотерапия (НХТ) также может сопровождаться ухудшением нутритивного статуса (НС), что негативно влияет на результаты лечения [14, 15]. В раннем послеоперационном периоде возможности потребления пациентом адекватного количества энергии и белка еще более снижаются из-за травматичности вмешательства, стрессового гиперкатаболизма, послеоперационной боли и тошноты. В течение двух лет после операции продолжается прогрессирующее снижение индекса массы тела (ИМТ) пациентов – в среднем на 11 % [16].

Негативные последствия недостаточности питания у хирургических пациентов хорошо известны и были еще раз подтверждены в последние годы [4]. Y. Yang et al. в своем метаанализе оценили результаты 10 исследований с участием 3396 пациентов, оперированных по поводу РЖ. Было установлено, что в группе пациентов со значением прогностического нутритивного индекса (Prognostic nutritional index – PNI) $\leq 45,5$, риск развития осложнений был в 1,74 раза выше, а общая выживаемость в 1,82 раза ниже [17]. Наличие НН повышает частоту развития инфекций области хирургического вме-

шательства после гастрэктомии с 14 до 35,5 %, а 10-дневный курс НП позволяет снизить ее до 17 % [13]. Важным является тот факт, что развитие хирургических осложнений может влиять на онкологические результаты. При осложненном течении послеоперационного периода 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при местнораспространенном РЖ снижается с 76,2 до 65,1 %, а при тяжести осложнений по Clavien-Dindo >II класса данный показатель уменьшается еще значительно – до 53,7 % [6].

Одним из направлений лечения, позволяющих повысить резектабельность опухолей желудка и снизить риск развития метастазов, является НХТ [18]. Побочные эффекты химиотерапии хорошо известны и могут быть одной из причин усугубления НН [1, 11]. Показано, что при РЖ значение PNI <45 перед началом НХТ является независимым предиктором снижения общей выживаемости [15]. Также сообщается, что если в процессе проведения НХТ величина PNI уменьшается, то 3-летняя общая выживаемость по сравнению с группой стабильного PNI снижается с 76,4 до 41 % [14].

Таким образом, в настоящее время проблема НН у пациентов РЖ остается актуальной. Ее значение обусловлено не только влиянием на частоту осложнений и общую выживаемость после операций по поводу РЖ, но и косвенно на канцерспецифическую летальность. В этой связи проведение адекватной НП приобретает еще большую важность.

Общие рекомендации по коррекции нутритивной недостаточности при раке желудка

Наиболее актуальными документами, определяющими основные подходы к периоперационной НП в нашей стране, являются клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2018 г. [3] и Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN) 2017 г. [4]. Периоперационной НП также посвящен отдельный раздел клинических рекомендаций

Таблица

Результаты применения стратегии ERAS при раке желудка

Показатель	Отличия в группах ERAS и ТП
Общая частота осложнений, повторных операций, летальность	Статистически значимых отличий не выявлено
Частота легочной инфекции	Снижение с 7,2 % при ТП до 3,4 % в группе ERAS (p=0,03)
Восстановление пассажа по ЖКТ (первое отхождение газов, стула)	Раньше в группе ERAS
Уровень альбумина в первую неделю после операции	Выше в группе ERAS
Уровень С-реактивного белка в первую неделю после операции	Ниже в группе ERAS
Качество жизни в первые 2 нед после выписки из стационара	Выше в группе ERAS
Сроки госпитализации	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 1,65 сут (p<0,0001)
Затраты на лечение	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 5000\$ на 1 пациента (p<0,0001)
Частота повторных госпитализаций	Увеличение с 1,7 % при ТП до 5,6 % в группе ERAS (p=0,03)

ESPEN 2017 г. по питанию пациентов при раке [11].

В настоящее время ведение пациентов, подлежащих радикальному и паллиативному хирургическому лечению по поводу злокачественных новообразований, настоятельно рекомендуется осуществлять с использованием протоколов ERAS [4, 11]. Для гастрэктомии подобный протокол разработан и опубликован в 2014 г. [9]. Его эффективность и безопасность по сравнению с традиционным подходом оценены в метаанализе L. Zhang et al. (таблица) [10].

В данный метаанализ было включено исследование J. Yu et al., отдельно оценивавшее результаты применения протокола ERAS у пациентов старше 74 лет, у которых было выявлено увеличение частоты повторных госпитализаций с 5 до 19 % ($p=0,013$) [19]. При исключении данной работы из метаанализа различия частоты повторных госпитализаций между группами ERAS и традиционного подхода становятся статистически незначимы.

J. Zhao et al. оценивали течение периоперационного периода в двух группах пациентов с РЖ, получавших НХТ перед хирургическим этапом лечения. Авторами было установлено, что в группе ERAS по сравнению с ТП средний койко-день был ниже ($5,9 \pm 5,6$ против $8,1 \pm 5,3$ сут, $p=0,037$), быстрее восстановился пассаж по кишечнику ($2,7 \pm 2,0$ против $4,5 \pm 4,6$ сут, $p=0,010$), раньше был осуществлен переход на прием полужидкой диеты ($3,2 \pm 2,1$ против $6,3 \pm 4,9$ сут, $p<0,001$) без статистически значимого отличия общей частоты осложнений ($9,3$ против $11,5$ %, $p=0,700$) [20].

С точки зрения нутритивно-метаболической реакции организма на хирургический стресс основные направления НП как компонента протокола ERAS выглядят следующим образом:

- интеграция НП в общий план ведения пациента;
- максимальное сокращение сроков предоперационного голодания;
- восстановление перорального приема пищи как можно раньше после операции;
- при наличии риска НН начинать НП как можно раньше;
- метаболический контроль (уровень глюкозы крови ≤ 10 ммоль/л);
- минимизация факторов, способствующих стрессовому катаболизму и угнетению функции ЖКТ;
- сокращение сроков применения миорелаксантов в периоперационном периоде;
- ранняя активизация с целью стимуляции синтеза белка и функции мышц.

Современные клинические рекомендации позволяют выделить следующие компоненты НП при РЖ: оценка НС/риска, методы естественного (диетические рекомендации, сипинг) и искусственного (энтеральное, парентеральное) питания, поддержание физической активности, лечение

симптомов, влияющих на прием пищи (анорексия, боль, тошнота, депрессия и др.) [1, 3, 4, 11]. Хронологически можно выделить три периода проведения НП: предоперационный – от постановки диагноза до выполнения хирургического вмешательства, послеоперационный – от момента окончания операции до выписки из стационара и третий период – питание у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РЖ.

На всех этапах необходима регулярная оценка состояния НС, что позволяет вовремя выявлять признаки НН, оценивать эффективность мероприятий по ее коррекции, а также имеет прогностическое значение. Базовыми шкалами для оценки НС/риска являются NRS-2002 и ESMO-2008, которые позволяют выставить четкие показания для начала НП [3]. Важное прогностическое значение для пациентов РЖ имеет уже упоминавшийся PNI, который рассчитывается по следующей формуле:

$$PNI = 10 \times A + 0,005 \times \text{Лф},$$

где А – концентрация альбумина в сыворотке крови (г/дл), Лф – количество лимфоцитов в 1 мл крови [14, 15, 17]. Исходя из данных метаанализа [17], критическим для данного показателя является значение $\leq 45,5$, которое следует рассматривать как показание к неотложной инициации НП.

Диагностика саркопении является трудоемкой задачей и требует проведения высокотехнологичных методов обследования, направленных на оценку компонентного состава тела (биоимпедансный анализ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), из которых наиболее доступным является КТ-саркометрия [1, 11].

Таким образом, в настоящее время периоперационное ведение пациентов РЖ рекомендуется осуществлять с использованием протокола ERAS. У пациентов возрастной группы старше 75 лет необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности подобного подхода. Проведение НХТ не является препятствием для применения протокола ERAS. НП и регулярная оценка показателей НС должны быть интегрированы во все этапы ведения пациентов РЖ.

Нутритивная поддержка перед операцией

Целью предоперационного этапа НП является максимально возможная коррекция НН, что позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений ориентировочно на 20 % [21]. Нутритивная поддержка, начавшаяся после операции, значимого влияния на частоту осложнений оказать не может. В качестве одного из критериев нутритивного риска ESPEN рассматривает прогнозируемое потребление пищи в периоперационном периоде < 50 % от необходимого объема в течение > 7 сут [4]. Учитывая технические особенности субтотальной резекции желудка и гастрэктомии, можно констатировать, что показания для раннего начала

НП имеются у всех пациентов, планирующих на хирургическое лечение по поводу РЖ. Особенно это касается случаев, которые впоследствии признаны неоперабельными [22]. Поскольку только диетических рекомендаций может быть недостаточно, решить проблему позволяет назначение дополнительного перорального питания или, как их называют в нашей стране, сипинговых смесей в ориентировочной дозе до 750 мл/сут.

При наличии признаков тяжелой НН плановую операцию следует отложить и назначить курс предоперационной НП сроком 7–14 дней [3, 4]. При этом критериями тяжелой НН являются:

- потеря более 10–15 % массы тела за 6 мес;
- ИМТ <18,5 кг/м², NRS-2002 >5 баллов;
- уровень альбумина перед операцией <30 г/л

(при отсутствии признаков печеночной или почечной дисфункции).

Учитывая тот факт, что предпосылки для усугубления НН после гастрэктомии сохраняются как в раннем послеоперационном периоде, так и в более поздние сроки, потребность в НП сохраняется длительное время [16]. При невозможности адекватного приема жидкости и пищи через рот, например при стенозирующей опухоли выходного отдела желудка, необходимо решение вопроса об установке питательного зонда дистальнее зоны стеноза [23]. Если НП будет проводиться более 3–4 нед, показано наложение питательной еюностомы эндоскопическим доступом [2–4].

Федерация анестезиологов и реаниматологов России предлагает следующую классификацию смесей для энтерального питания: «Стандарт» – стандартные полисубстратные изокалорические смеси; «Энергия» – с повышенным содержанием энергии и белка; «Пептид» – содержащие частично гидролизованный протеин; «Файбер» – обогащенные пищевыми волокнами, а также смеси специального назначения – «Иммунн», «Диабет», «Гепат», «Интенсив» [3]. ESPEN и ФАР предлагают оценивать потребности пациента из расчета 25–30 ккал/кг энергии и 1–1,5 г/кг белка в сут [3, 4, 11]. Целесообразность превышения дозы белка >1,5 г/кг в сут считается необоснованной и требует дальнейшего изучения [3, 24].

Метаанализ Y. Cheng et al. содержал 7 исследований с включением 583 пациентов РЖ и имел целью сравнить эффективность иммунных смесей, содержащих омега-3-жирные кислоты, глутамин, аргинин и нуклеотиды, со стандартным энтеральным питанием. Было установлено, что их применение статистически значимо улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD₄, CD₄/CD₈, IgM), снижает выраженность системной воспалительной реакции и частоту послеоперационных осложнений. Указанные эффекты проявляются только при применении иммунных смесей длительностью более 7 сут [25].

При невозможности осуществления полноценного питания энтеральным доступом в течение

5–7 сут возникают показания для парентерального питания (ПП). У пациентов с признаками тяжелой НН эти показания возникают с того момента, как констатирована невозможность полноценного энтерального питания. Поскольку какую-то часть нутриентов, как правило, удается давать энтерально, применяется так называемое поддерживающее или дополнительное («supplemental») ПП, когда парентерально дается только недостающая часть. С точки зрения снижения инфекционных осложнений после операции в схемы ПП целесообразно включать жировые эмульсии III поколения, обогащенные омега-3-жирными кислотами [3, 4], хотя при РЖ данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Важной задачей предоперационного этапа НП при РЖ является снижение стрессовой реакции организма на хирургическую травму. С этой целью рекомендуется пероральная нагрузка углеводами (12,5 % мальтодекстрина) в объеме 400–800 мл ночью перед операцией и 200–400 мл утром в день операции, прекращая прием жидкости через рот за 2 ч до индукции в анестезию [2–4, 9]. Подобный подход снижает инсулинрезистентность и гипергликемию после операции, а также способствует поддержанию барьерной и моторной функции кишечника.

Таким образом, подавляющему большинству пациентов РЖ перед операцией показано проведение НП. Во всех случаях следует отдавать предпочтение иммунным смесям, которые надо применять в сроки не менее 5–7 дней до операции и продолжать в послеоперационном периоде. У пациентов с тяжелой НН необходим курс предоперационной НП длительностью 7–14 дней с использованием энтерального питания иммунными смесями, а недостающую часть необходимо обеспечить с помощью добавочного ПП. Перед операцией рекомендуется пероральная нагрузка углеводами.

Нутритивная поддержка после операции

После операции диссоциация между белково-энергетическими потребностями, возрастающими на фоне стрессового гиперкатаболизма, и возможностями их обеспечения существенно усиливается. В этой связи раннее возобновление НП является особенно важным. Моторная функция тонкой кишки восстанавливается в течение 6–12 ч после операции, поэтому эти сроки считаются оптимальными для возобновления НП [2, 4]. В настоящее время научно обоснованных данных в пользу рутинного применения зондов для декомпрессии ЖКТ после операций по поводу РЖ не существует, и от этой практики следует отказаться [9]. У пациентов без признаков тяжелой НН нет необходимости для установки зондов для питания за зону дистального анастомоза. Раннее начало перорального приема питательных смесей после гастрэктомии и резекции желудка является

безопасным, не повышает частоту несостоятельности анастомозов, способствует сокращению сроков восстановления моторной функции ЖКТ и госпитализации пациентов [26]. Имеются сообщения о возможности безопасного применения пищевых продуктов плотной консистенции уже в 1-е сут после операции [27]. В нашей стране это могут быть сипинговые смеси. Предпочтение следует отдавать иммунным смесям.

При нормальном течении послеоперационного периода через 5–7 дней у пациентов восстанавливается возможность самостоятельного потребления белка и энергии в объеме >70 % от необходимого, поэтому показаний для назначения ПП не возникает. Если по каким-либо причинам этого не происходит, нужно назначить добавочное ПП. Для пациентов с исходно тяжелой НН ранний послеоперационный период является критическим в плане усугубления белково-энергетического дефицита. Поэтому в конце операции показана установка зонда для питания за зону дистального анастомоза с началом энтерального питания в первые 6–12 ч после операции и назначение «добавочного» ПП в 1–2-е сут [3, 4].

Особенности функционирования ЖКТ после гастрэктомии и резекции желудка являются причиной прогрессирующей малнутриции и развития специфических расстройств питания, таких как демпинг-синдром, дефицит железа и витамина В12. Это обуславливает необходимость длительного нутритивного сопровождения, которое не должно ограничиваться только ранним послеоперационным периодом. Патофизиологические механизмы данных нарушений и подходы к их коррекции хорошо описаны в соответствующих обзорах [2, 28].

Таким образом, после гастрэктомии и резекции желудка показано возобновление НП в течение первых 6–12 ч после операции. Начало перорального приема сипинговых смесей в эти сроки является безопасным. У пациентов с тяжелой НН показана установка питательного зонда за зону дистального анастомоза и раннее начало энтерального питания и «добавочного» ПП. Предпочтение следует отдавать иммунным смесям.

Сочетание нутритивной поддержки и физических нагрузок, комплексная преабилитация

Недостаток физической активности в сочетании с неправильным питанием, курением и употреблением алкоголя являются важными факторами риска общей заболеваемости и снижения продолжительности жизни. Их модификация в контексте предстоящего хирургического вмешательства получила название «преабилитация» [21]. ESPEN настоятельно рекомендует сочетать НП с поддержанием физической активности в виде умеренных аэробных и резистивных нагрузок [11]. Стратегия ERAS при гастрэктомии также предусматривает

раннюю физическую активизацию пациентов в послеоперационном периоде на фоне проводимой НП [4, 9].

Преабилитация предполагает проведение перед операцией комплекса мероприятий, направленных на коррекцию сопутствующей патологии, физических упражнений в сочетании с НП, отказ от курения и алкоголя, а также психологическую подготовку пациента [9, 21]. Пока неясно, как подобный подход повлияет на частоту осложнений, но уже доказано, что он позволяет увеличить силу и массу мышц, уменьшить выраженность общей слабости и повысить качество жизни пациентов [11, 21]. В 2017 г. стартовал ряд рандомизированных исследований (PREPARE-ABC, PREHAB, WesFIT), целью которых является оценка клинической эффективности преабилитации при объемных операциях в онкологии [21, 29].

Минимальный срок, достаточный для преабилитационных мероприятий, составляет 3 нед, поэтому возникает вопрос, как интегрировать данный подход в общий план лечения больного РЖ. Поскольку клиническая эффективность преабилитации остается неясной, отсрочка операции для ее проведения не представляется обоснованной. Однако уже сейчас можно выделить категорию пациентов с РЖ, имеющих «окно возможностей» для полноценной преабилитации, – это случаи, предполагающие проведение НХТ, которая может длиться до 2–3 мес [18, 21].

Таким образом, НП при РЖ следует сочетать с поддержанием физической активности пациента, а в случае НХТ рассмотреть возможность проведения полноценного комплекса преабилитационных мероприятий.

Заключение

Таким образом, нутритивная недостаточность является актуальной проблемой при РЖ, влияет на частоту послеоперационных осложнений, общую выживаемость пациентов и косвенно на канцерспецифическую летальность. Нутритивная поддержка и регулярная оценка НС должны быть интегрированы во все этапы лечения РЖ. Пациентов до 75 лет рекомендуется вести с использованием протокола ERAS. Всем больным РЖ перед операцией показано проведение НП иммунными смесями перорально в течение 5–7 дней, которую следует продолжать после операции. В случае тяжелой НН плановую операцию необходимо отложить и провести курс НП сроком 7–14 дней с использованием иммунных смесей пероральным/энтеральным доступом и добавочного ПП. Необходимо возобновить НП пероральным/энтеральным доступом в течение 6–12 ч после операции. В случае тяжелой НН помимо раннего ЭП с 1–2-х сут начать добавочное ПП. Нутритивную поддержку следует сочетать с умеренными физическими нагрузками, а у пациентов, получающих НХТ, рассмотреть возможность проведения полного комплекса преабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных. Клиническая онкогематология. 2015; 2: 185–190. [Snegoi A.V., Kononenko I.B., Lariovna V.B., Saltanov A.I., Sel'chuk V.Yu. Anorexia-Cachexia Syndrome in Cancer Patients. Clinical Oncohematology. 2015; 2: 185–190. (in Russian)].

2. Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. Gastrointest Tumors. 2016 May; 2(4): 178–87. doi: 10.1159/000445188.

3. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В., Николаенко Э.М., Николенко А.В., Поляков И.В., Сытов А.В., Ярошецкий А.И. Периперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2018; 3: 5–21. [Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Poliakov I.V., Sytov A.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Annals of Critical Care. 2018; 3: 5–21. (in Russian)]. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21.

4. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017 Jun; 36(3): 623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.

5. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Августинович А.В., Пак А.В. Возможности медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита при хирургическом лечении рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2011; 5: 24–28. [Afanasyev S.G., Avdeev S.V., Avgustinovich A.V., Pak A.V. Prevention of acute postoperative pancreatitis in surgical treatment of gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 5: 24–28 (in Russian)].

6. Li Z., Bai B., Zhao Y., Yu D., Lian B., Liu Y., Zhao Q. Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study. Int J Surg. 2018 Jun; 54(Pt A): 62–69. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.034.

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). М., 2017. С. 30. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. P. 30. (in Russian)].

8. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю., Габоян А.С., Левицкий А.В., Зраибиа Арбия. Концепция ускоренной реабилитации в хирургическом лечении рака пищевода и желудка: постановка проблемы. Медицинский алфавит. 2017; 16: 17–22. [Ter-Ovanesov M.D., Kukosh M.Yu., Gaboyan A.S., Levitskiy A.V., Zraibia Arbia. Concept of ERAS in surgery of esophagus and gastric cancer: problem aspects. Medical alphabet. 2017; 16: 17–22. (in Russian)].

9. Mortensen K., Nilsson M., Slim K., Schäfer M., Mariette C., Braga M., Carli F., Demartines N., Griffin S.M., Lassen K.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Br J Surg. 2014 Sep; 101(10): 1209–29. doi: 10.1002/bjs.9582.

10. Wang L.H., Zhu R.F., Gao C., Wang S.L., Shen L.Z. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. World J Gastroenterol. 2018; 24(14): 1562–1578. doi: 10.3748/wjg.v24.i14.1562.

11. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., de van der Schueren M., Preiser J.C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017 Feb; 36(1): 11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

12. Bruggeman A.R., Kamal A.H., LeBlanc T.W., Ma J.D., Baracos V.E., Roeland E.J. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. J Oncol Pract. 2016 Nov; 12(11): 1163–1171. doi: 10.1200/JOP.2016.016832.

13. Fukuda Y., Yamamoto K., Hirao M., Nishikawa K., Maeda S., Haraguchi N., Miyake M., Hama N., Miyamoto A., Ikeda M., Nakamori S., Sekimoto M., Fujitani K., Tsujinaka T. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. Ann Surg Oncol. 2015 Dec; 22 Suppl 3: S778–85. doi: 10.1245/s10434-015-4820-9.

14. Migita K., Matsumoto S., Wakatsuki K., Ito M., Kunishige T., Nakade H., Kitano M., Nakatani M., Kanehiro H. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric

cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Surg Today. 2017 Aug; 47(8): 1018–1026. doi: 10.1007/s00595-017-1469-y.

15. Sun J., Wang D., Mei Y., Jin H., Zhu K., Liu X., Zhang Q., Yu J. Value of the prognostic nutritional index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy. J Surg Res. 2017 Mar; 209: 37–44. doi: 10.1016/j.jss.2016.09.050.

16. Luu C., Arrington A.K., Falor A. Impact of gastric cancer resection on body mass index. Am Surg. 2014 Oct; 80(10): 1022–5.

17. Yang Y., Gao P., Song Y., Sun J., Chen X., Zhao J., Ma B., Wang Z. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016 Aug; 42(8): 1176–82. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.029.

18. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Illerhaus G., Martens U.M., Stoehlmacher J., Schmalenberg H., Luley K.B., Prasnikaer N., Egger M., Probst S., Messmann H., Moehler M., Fischbach W., Hartmann J.T., Mayer F., Höffkes H.G., Koenigsmann M., Arnold D., Kraus T.W., Grimm K., Berkhoff S., Post S., Jäger E., Bechstein W., Ronellenfitsch U., Mönig S., Hofheinz R.D. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol. 2017; 3(9): 1237–1244. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.

19. Bu J., Li N., Huang X., He S., Wen J., Wu X. Feasibility of Fast-Track Surgery in Elderly Patients with Gastric Cancer. J Gastrointest Surg. 2015 Aug; 19(8): 1391–8. doi: 10.1007/s11605-015-2839-7.

20. Zhao J., Wang G., Jiang Z.W., Sun J., Chen X., Zhao J., Ma B., Wang Z. Patients Administered Neoadjuvant Chemotherapy Could be Enrolled into an Enhanced Recovery after Surgery Program for Locally Advanced Gastric Cancer. Chin Med J (Engl). 2018 Feb 20; 131(4): 413–419. doi: 10.4103/0366-6999.225047.

21. West M.A., Wischmeyer P.E., Grocott M.P.W. Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. Curr Anesthesiol Rep. 2017; 7(4): 340–349. doi: 10.1007/s40140-017-0245-2.

22. Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., Боровкова Н.Б., Головня Е.Г., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Титова Т.А., Харитиди Т.Ю., Феденко А.А. Оценка нутритивного статуса пациентов с неоперабельным раком желудка на момент начала противоопухолевого лечения. Предварительные результаты проспективного наблюдательного исследования. Трудный пациент. 2018; 6: 6–11. [Obukhova O.A., Bagrova S.G., Besova N.S., Borovkova N.B., Golovnya E.G., Kashiya Sh.R., Kurmukov I.A., Titova T.A., Kharitidi T.Yu., Fedenko A.A. Evaluation of Nutritional Status of Patients with Inoperable Gastric Cancer at the Start of Antitumor Treatment. Preliminary Results of a Prospective Observational Study. Difficult Patient. 2018; 6: 6–11. (in Russian)].

23. Chen Z.H., Lin S.Y., Dai Q.B., Hua J., Chen S.Q. The Effects of Pre-Operative Enteral Nutrition from Nasal Feeding Tubes on Gastric Outlet Obstruction. Nutrients. 2017 Apr 10; 9(4): pii: E373. doi: 10.3390/nu9040373.

24. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2018; 3: 59–66. [Leyderman I.N., Yaroshetskiy A.I. Discussing protein requirements of intensive care UNIT (ICU) patients. Annals of Critical Care. 2018; 3: 59–66. (in Russian)]. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-59-66.

25. Cheng Y., Zhang J., Zhang L., Wu J., Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2018 Jan 16; 18(1): 11. doi: 10.1186/s12876-018-0741-y.

26. Liu X., Wang D., Zheng L., Mou T., Liu H., Li G. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014 Nov 14; 9(11): e112062. doi: 10.1371/journal.pone.0112062.

27. Nakaseko Y., Ohdaira H., Yoshida M., Kitajima M., Suzuki Y. Clinical pathway after gastrectomy for gastric cancer: A case series of laparoscopic gastrectomy and early oral intake with «iEat™». Ann Med Surg (Lond). 2018 Apr 3; 31: 20–24. doi: 10.1016/j.amsu.2018.03.023.

28. Хомичук А.Л. Оптимизация питания больных после гастрэктомии. Вопросы диетологии. 2013; 3: 22–28. [Khomichuk A.L. Optimization of nutrition for patients after gastrectomy. Nutrition. 2013; 3: 22–28. (in Russian)].

29. Le Roy B., Pereira B., Bouteloup C., Costes F., Richard R., Sely M., Petorin C., Gagniere J., Futier E., Slim K., Meunier B., Mabrut J., Mariette C., Pezet D. Effect of prehabilitation in gastro-oesophageal adenocarcinoma: study protocol of a multicentric, randomised, control trial-the PREHAB study. BMJ Open. 2016 Dec 7; 6(12): e012876. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012876.

Поступила/Received 19.07.19
 Принята в печать/Accepted 19.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потапов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: alp8@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Дорожкин Артем Дмитриевич, врач анестезиолог-реаниматолог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-9565-301X.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9828-9522. Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Костюк Игорь Петрович, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7237-8531. Researcher ID (WOS): E-3158-2018. Author ID (Scopus): 36710157000. ORCID: 0000-0003-3440-1921.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr L. Potapov, MD, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: alp8@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3752-3107.

Artem D. Dorozhkin, MD, Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9565-301X.

Sergey V. Gamayunov, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-4857-2014. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Igor P. Kostjuk, MD, DSc, Deputy Director of Surgery, Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): E-3158-2018. Author ID (Scopus): 36710157000. ORCID: 0000-0003-3440-1921.

Dmitriy D. Kudryavtsev, Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-122-128

УДК: 616-006.48-073.756.8

Для цитирования: Коростышевская А.М., Папуша Л.И., Савелов А.А. Врожденная медуллобластома: пре- и постнатальное МРТ наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 122–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-122-128.

For citation: Korostyshevskaya A.M., Papusha L.I., Savelov A.A. Congenital medulloblastoma: prenatal and postnatal MRI findings. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 122–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-122-128.

ВРОЖДЕННАЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМА: ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЕ МРТ НАБЛЮДЕНИЕ

А.М. Коростышевская¹, Л.И. Папуша², А.А. Савелов¹

ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск, Россия¹

Россия, г. Новосибирск, 630090, ул. Институтская, 3а. E-mail: koro@tomo.nsc.ru¹

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, г. Москва, 117997, ул. Саморы Машела, 1²

Аннотация

Введение. Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной детской мозговой опухолью: её доля в общем числе детских опухолей составляет 15–20 %. Тем не менее врожденные медуллобластомы крайне редки и чаще всего диагностируются после родов. По нашим сведениям, только в одном случае опухоль была обнаружена до рождения с помощью ультразвука. Признаки внутриутробной медуллобластомы на МРТ ранее не описывались. **Материал и методы.** Представлены результаты динамического клинического и МРТ наблюдения медуллобластомы с 31-й нед гестационного развития до 5,5 мес постнатальной жизни, приведены патогистологическое, генетическое и молекулярное исследования, после частичного удаления и паллиативной химиотерапии прослежена динамика инволюции опухоли до полного ответа на терапию до 1 года и 5 мес жизни ребенка. **Результаты.** МРТ плода на 31-й нед гестационного развития выявила срединное образование в мозжечке размерами менее 2 см, благодаря минимальной гиперинтенсивности на T1-ВИ и гипоинтенсивности на T2-ВИ. Кроме того, образование имело признаки ограничения диффузии на ИКД-карте, которое позволило увидеть его более отчетливо. Преимущество диффузно-взвешенных изображений перед традиционными T1- и T2-ВИ связано с относительно более низким показателем коэффициента диффузии в опухоли ($0,63 \times 10^{-3}$ мм²/с) на ИКД-картах по сравнению с окружающим мозговым веществом мозжечка ($0,98 \times 10^{-3}$ мм²/с). Патогистологическое и генетико-молекулярные исследования показали десмобластический вариант медуллобластомы с повышенной нодулярностью, SMYС/NMYС-негативная, MxR+. ПХТ с применением 5 циклов HIT-SKK химиотерапии по протоколу HIT MED 2014 (версия 2017) в высокоспециализированном детском онкологическом центре привели к стойкой ремиссии опухоли. **Выводы.** МРТ в пренатальном периоде с использованием диффузно-взвешенных изображений является наиболее эффективным методом ранней диагностики врожденной медуллобластомы, которая при своевременной гистологической, генетической и молекулярной верификации, последующей таргетной химиотерапии может быть доведена до состояния стойкой ремиссии. **Заключение.** Ранняя пренатальная диагностика, а также постнатальная верификация и классификация врожденных медуллобластом имеют критическое значение для своевременного планирования лечения и хорошего прогноза.

Ключевые слова: врожденная медуллобластома, опухоли мозга плода, магнитно-резонансная томография, МРТ, диффузионно-взвешенные изображения.

CONGENITAL MEDULLOBLASTOMA: PRENATAL AND POSTNATAL MRI FINDINGS

A.M. Korostyshevskaya¹, L.I. Papusha², A.A. Savelov¹

International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russia¹

3a, Institutskaya Street, 630090, Novosibirsk, Russia. E-mail: koro@tomo.nsc.ru¹

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Moscow, Russia²

1, Samory Mashel Street, 117997, Moscow, Russia²

Abstract

Background. Medulloblastoma represents the most common malignant pediatric brain neoplasm accounting for 15–20 % of brain tumors in childhood. However, congenital medulloblastomas are extremely rare and mostly diagnosed postnatally. To the best of our knowledge, only one case was reported where this tumor was detected antenatally by ultrasound. MRI features of fetal medulloblastoma have not been described to date. **Material and Methods.** We present MRI findings of fetal medulloblastoma progression from the 31st week of gestation until 5.5 months of postnatal life. Histopathological, genetic and molecular parameters were studied. After partial tumor removal and chemotherapy, MRI images demonstrated complete tumor response to therapy. The follow-up period was 1.5 years. **Results.** Fetal MRI performed on the 31st gestational week revealed a midline cerebellar lesion of ≤ 2 cm in size with minor T2 hypointensity and T1 hyperintensity. Additionally, a restricted diffusion on ADC-maps depicted the lesion most conspicuously. The advantage of DWI over traditional T1- and T2-VI was associated with a relatively lower diffusion coefficient in the tumor (0.63×10^{-3} mm²/s) compared with the surrounding medulla (0.98×10^{-3} mm²/s). Histopathological, genetic and molecular studies revealed desmoplastic medulloblastoma with high nodularity, CMYC/NMYC-negative, MxR+. Combined treatment using 5 cycles of HIT-SKK chemotherapy by HIT MED 2014 protocol (version 2017) in a highly specialized pediatric oncology center resulted in a stable tumor remission. **Conclusion.** Fetal MRI with DWI is the most effective approach for early detection of congenital medulloblastoma. Early prenatal diagnosis, as well as postnatal verification and classification of congenital medulloblastomas is critical for timely treatment planning and good outcome.

Key words: congenital medulloblastoma, fetal brain tumor, magnetic resonance imaging, diffusion weighted images.

Введение

Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной детской мозговой опухолью и составляет 15–20 % среди всех детских опухолей [1, 2]. Тем не менее врожденные медуллобластомы крайне редки и чаще всего диагностируются после рождения [3]. По нашим сведениям, только в одном случае опухоль была обнаружена до рождения с помощью ультразвука [5]. Признаки медуллобластомы у плода на МРТ ранее не описывались. Мы представляем уникальное клиническое и МРТ наблюдение врожденной медуллобластомы от пренатального периода до 1,5 лет жизни с описанием течения заболевания после операции и лечения. Описанный случай также иллюстрирует дополнительную диагностическую роль количественного метода МРТ – диффузно-взвешенных изображений, который недостаточно широко используется в пренатальных исследованиях мозга [6, 7].

Материал и методы

Эта работа была одобрена местным Комитетом по этике. От матери было получено письменное информированное согласие.

История пациента

Женщина, 31 года (первая беременность, первые роды) обратилась в отделение «МРТ Технологии» Международного томографического центра СО РАН (г. Новосибирск) для проведения МРТ плода на 31-й нед беременности после обнаружения вентрикуломегалии плода на рутинном акушерском УЗИ, проведенном неделей ранее. Протекание беременности и предшествующая трансвагинальная сонография на 12-й нед беременности были без особенностей. По МРТ плода было установлено срединное мозжечковое опухолеподобное поражение, с незначительным отклонением сигнальных характеристик на традиционных T1- и T2-VI. Роды в срок, самопроизвольные, трансвагинальным путем. У новорожденного (мужского пола) определили увеличенный диаметр головы, напряженный родничок и неврологические симптомы увеличенного внутричерепного давления. В последующие три месяца симптомы у ребенка прогрессировали. Ребенка направили в другое медицинское учреждение для проведения контрастной МРТ, в ходе которой обнаружилась окклюзионная гидроцефалия, вызванная опухолью задней черепной ямки. Затем была осуществлена срочная опе-

рация по постановке вентрикулоперитонеального шунта, которая привела к частичной регрессии симптомов. Следующее МРТ-исследование было проведено на 5-м мес жизни ребенка и обнаружило увеличение размера опухоли, в сравнении с данными МСКТ в возрасте 3 мес. В возрасте 5,5 мес ребенку провели резекцию опухоли в высокоспециализированной нейрохирургической больнице (центр им. Рогачева, г. Москва) с последующим МРТ на четвертый день после операции. Патологический диагноз: медуллобластома десмопластическая с повышенной нодулярностью. Установление молекулярной подгруппы медуллобластомы было осуществлено матричным профилированием РНК с использованием образца nanoString (nanoString assay) с панелью экспрессии гена, описанной Норткоттом (Northcott) и др. [8]. В данном случае клетки опухоли обнаружили значительную выраженность генов PDLIM3, EYA1, NNIP, ATOH1 и SFRP1, что позволило отнести медуллобластому к молекулярной подгруппе SHH. Цитогенетический анализ не обнаружил амплификации генов N-MYC и C-MYC. В спинномозговой жидкости не было обнаружено клеток опухоли. С возраста 6 мес и до одного года было проведено 3 цикла химиотерапии HIT-SKK [9] в высокоспециализированном детском онкологическом центре. При помощи МРТ ответ на терапию был оценен как полный. Позже 2 модифицированных цикла химиотерапии SKK были проведены согласно протоколу HIT-SKK [9].

Ко времени написания данной статьи ребенку 1,5 года, рецидива опухоли нет, его неврологиче-

ский дефицит минимален (сохраняется незначительная атаксия).

Пренатальное и второе постнатальное исследования МРТ выполнялись на 1.5 T томографе Achieva (Philips Medical Systems, Голландия). Первое постнатальное, послеоперационное МРТ и МРТ, выполненное после лечения, производились в других учреждениях на сканере Magnetom Avanto (Siemens Medical Solutions, Эрланген, Германия), а также на сканерах General Electric Optima MR450w и General Electric SIGNA HDc (GE Medical Systems, США) соответственно. В дополнение к стандартным клиническим протоколам, пренатальное и второе постнатальное исследования включали количественный метод МРТ с определением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Ключевые параметры для ДВИ были одинаковы в пре- и постнатальном протоколах, чтобы обеспечить возможность объективного количественного сопоставления данных. ДВИ были получены с использованием SSH-SE-EPI (TR/TE=2450/64 мс), b-факторы 0, 125, 250, 375, 500 с/мм². Карты ИКД были получены с разрешением 2,0×2,5 мм² и толщиной среза 5 мм.

Результаты

На МРТ мозга плода в 31 нед гестации (рис. 1а и 2) была обнаружена симметричная вентрикуломегалия, связанная с обструкцией четвертого желудочка. Срединное поражение мозжечка было едва заметно на T2-ВИ и T1-ВИ за счет слабой гипо- и гиперинтенсивности соответственно. На

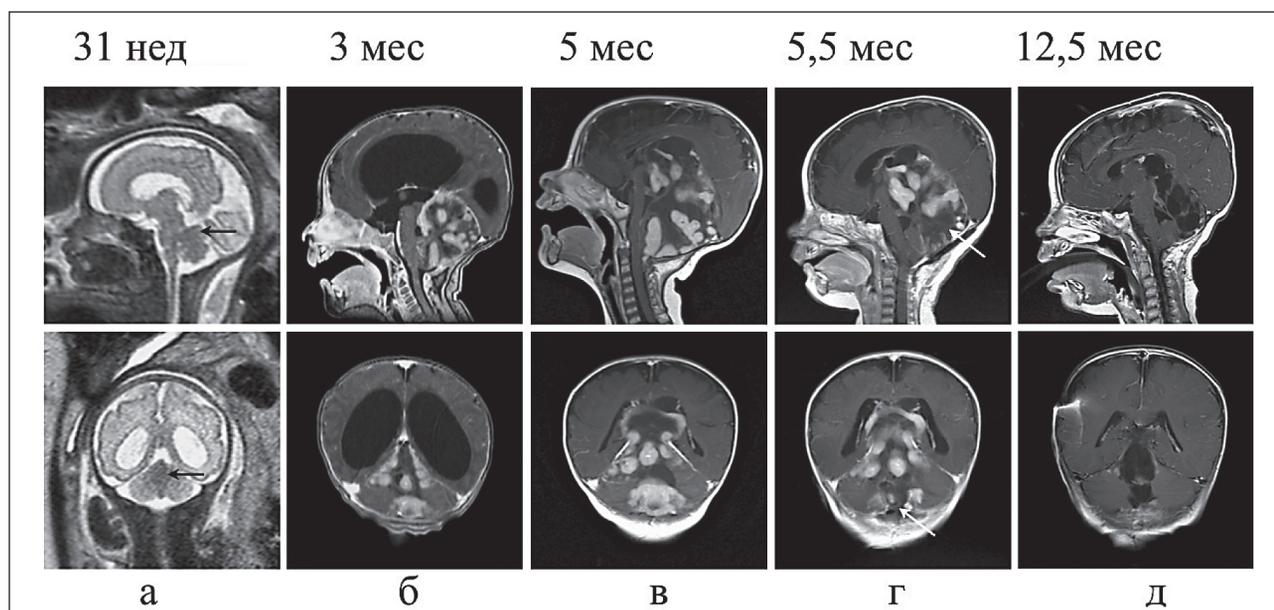


Рис. 1. Пре- и постнатальные МРТ головного мозга ребенка с врожденной медуллобластомой: а) T2-ВИ головного мозга на 31 нед гестационного развития. Опухоль мозжечка имеет слабо гипоинтенсивный сигнал, обозначенный стрелкой; б) T1-ВИ с контрастированием на 3 мес жизни ребенка. Гетерогенное контрастирование опухоли мозжечка с обструктивной гидроцефалией; в) T1-ВИ с контрастированием на 5 мес жизни ребенка. Увеличение супратенториального распространения опухоли. Редукция гидроцефалии после вентрикулоперитонеального шунтирования; г) T1-ВИ с контрастированием в 5,5 мес жизни ребенка после частичного удаления опухоли. Место резекции указано стрелкой; д) T1-ВИ с контрастированием в 12,5 мес жизни ребенка после 3 циклов химиотерапии по схеме HIT-SKK. Полная редукция контрастирования опухолевой ткани

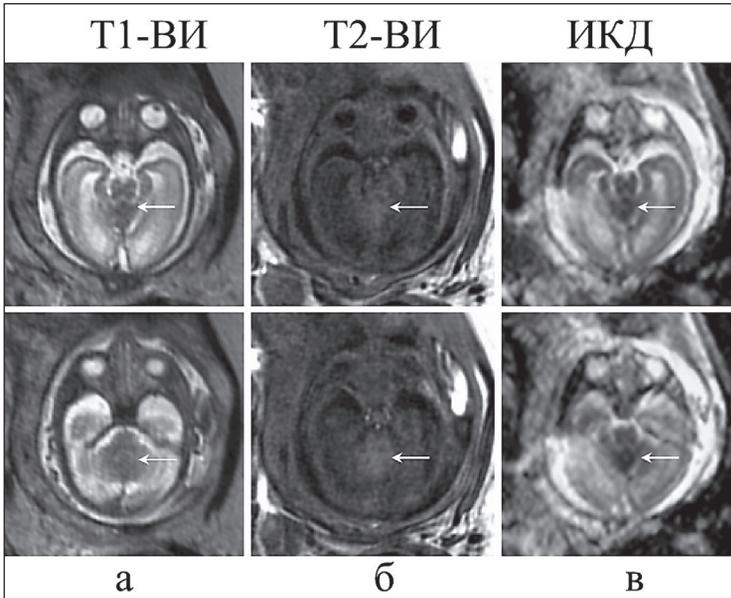


Рис. 2. Пренатальная МРТ. Врожденная медуллобластома у плода (31 нед гестационного развития) на T2-ВИ (а), T1-ВИ (б) и карте ИКД (в). Опухоль указана стрелкой. Серая шкала параметрических карт ИКД охватывает диапазон $0-3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (в)

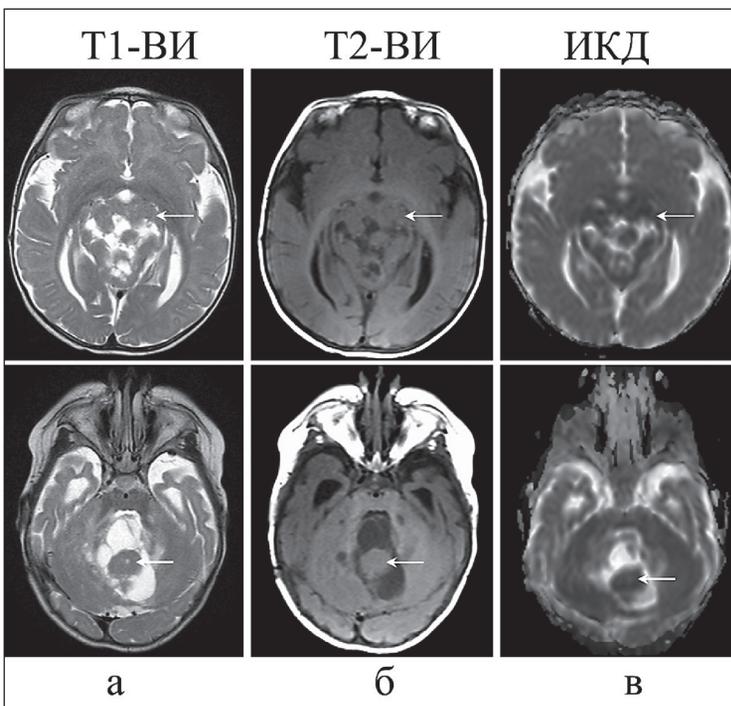


Рис. 3. Постнатальная МРТ головного мозга. Врожденная медуллобластома у ребенка (5 мес) на T2-ВИ (а), T1-ВИ (б) и карте ИКД (в). Опухоль указана стрелкой. Серая шкала параметрических карт ИКД охватывает диапазон $0-3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (в)

ИКД-карте (рис. 2) поражение заметно гипоинтенсивно и имеет размер порядка $15 \times 16 \times 13 \text{ мм}$. Значения ИКД в поражении, здоровой мозговой ткани и стволе мозга равны $0,63 \times 10^{-3}$, $0,98 \times 10^{-3}$ и $0,87 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно. Постнатальная МРТ на 3-м мес жизни ребенка (рис. 1б) обнаружила окклюзионную гидроцефалию и экстенсивную опухоль задней черепной ямки (с солидными и кистозными компонентами, неравномерным контрастированием), которая привела к сдавлению ствола мозга и четвертого желудочка. Сольидный компонент опухоли был изоинтенсивен окружающей мозговой ткани на T1- и изо-гиперинтенсивен на T2-ВИ. Лептоменингеального распространения не выявлено.

На следующем МРТ в 5 мес жизни ребенка (рис. 1в и 3) размер опухоли значительно увеличился с образованием грыжи через большое затылочное отверстие и смещением намета мозжечка и ствола мозга. Гидроцефалия сократилась из-за установки шунта. Визуализация опухоли на ИКД-карте изменилась из-за прогрессирующей миелинизации окружающего мозга, тогда как значения ИКД в солидном компоненте опухоли остались стабильны и близки к таковому показателю неизмененных отделов мозжечка ($0,67 \times 10^{-3}$ и $0,75 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно).

МРТ после циторедуктивного вмешательства (рис. 1д) показала исчезновение каудальной части опухоли. Гистологический анализ образца опухоли

выявил характерную узелковую структуру с разветвленной сетью ретикулиновых волокон (рис. 4). После завершения трех циклов химиотерапии в возрасте 12,5 мес на МРТ выявлена полная редукция ранее выявленных контрастированных опухолевых масс (рис. 1д).

Обсуждение

Врожденные опухоли головного мозга обнаруживаются у плода менее чем в 5 % случаев, и подавляющее большинство таких беременностей заканчиваются мертворождением или прерыванием беременности. Прогноз в случаях пренатально диагностированной опухоли головного мозга крайне неблагоприятный, с выживаемостью около 10 % в первый год жизни. Тем не менее описаны случаи и успешного лечения врожденных злокачественных опухолей головного мозга плода, включая тератомы и глиомы высокой степени дифференцировки [4]. Таким образом, ранняя диагностика и правильная классификация опухолей головного мозга плода имеют решающее значение для постнатального планирования лечения, определения сроков и тактики родов, а также принятия решения о прерывании беременности в случаях несовместимых с жизнью ребенка изменений или высокого материнского риска.

В представленной статье описан уникальный случай антенатально заподозренной медуллобластомы, которая постнатально наблюдалась нами на МРТ в динамике от периода резкой прогрессии и до успешного купирования после хирургического вмешательства и химиотерапии. К сожалению, в нашем случае лечение несколько затянулось (5,5 мес между родами и операцией) из-за нескольких факторов, включая неопределенность в пре- и ранней постнатальной диагностике, позднем обращении в специализированный диагностический центр (в 4,5 мес) и материально-технические вопросы, связанные с госпитализацией пациента в

специализированные учреждения высокотехнологической помощи, расположенные в другом городе. Задержка на уровне первичной диагностической помощи может быть связана с редкостью данного вида патологии и отсутствием стандартных руководств по своевременной тактике диагностических мероприятий в неонатальном периоде. С другой стороны, операции по удалению опухоли чрезвычайно редко применяются у детей младше шести месяцев и представляют значительный риск периоперационной смертности [10]. Отмечается крайне низкая выживаемость у детей с врожденными новообразованиями IV степени злокачественности, по данным литературы [2, 4]. Тем не менее результат лечения в представленном случае можно считать очень успешным (ребенок жив спустя 13 мес после операции) с учетом изначально крупного размера и быстрого роста опухоли.

Успешный результат лечения связан, прежде всего, с высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии. Десмопластический гистологический подтип данной медуллобластомы и молекулярная подгруппа SSH с отсутствием гиперэкспрессии семейства генов MYC, наблюдаемые в нашем случае, являются благоприятными прогностическими факторами. Точная диагностика опухолей головного мозга у плода может быть сложной задачей, потому что контраст поражения относительно окружающей мозговой ткани может существенно отличаться от наблюдаемого в мозге у детей и взрослых. В нашем случае интерпретация обычных T1- и T2-взвешенных изображений плода была неоднозначной, так как выявленная незначительная гипо- и гиперинтенсивность могла соответствовать и другим состояниям, например вызывать подозрение о кровоизлиянии. На ИКД-карте опухоль продемонстрировала ограниченную диффузию, типичную для медуллобластом [10]. Однако из-за присущих ДВИ ограничений и небольшого размера области поражения даже этот эффект не мог

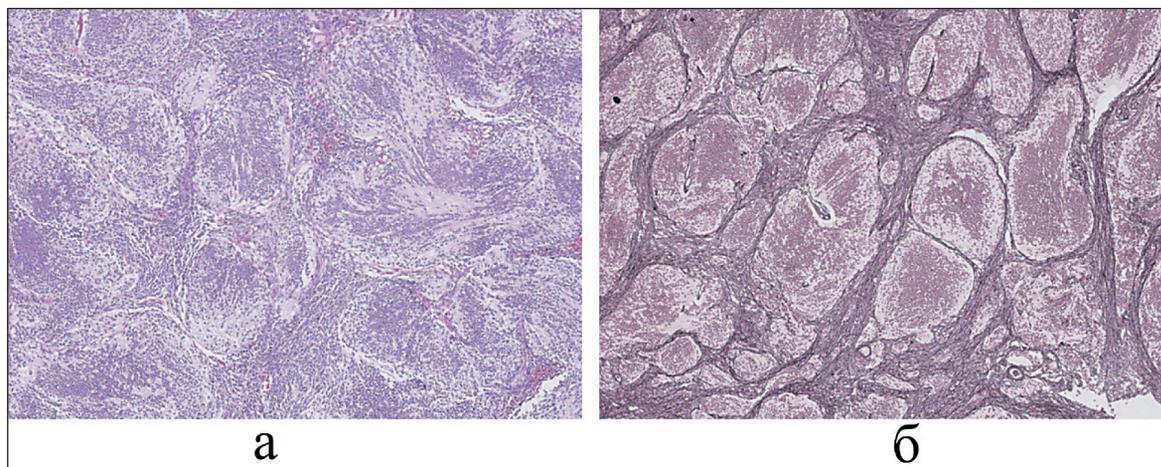


Рис. 4. Микрофото. Десмопластическая медуллобластома с повышенной нодулярностью. Множественные сливные разнокалиберные опухолевые узлы, окруженные большим количеством ретикулярной ткани/фиброзными волокнами с плотно-клеточной организацией: а) окраска гематоксилин и эозином, $\times 100$, б) импрегнация серебром, $\times 100$

быть однозначно интерпретирован и требовал ранней постнатальной верификации с помощью контрастной МРТ.

Гипоинтенсивность опухоли на ИКД-карте объясняется тем, что немиелинизированная окружающая ткань мозга создает относительно гиперинтенсивный фон [11]. Кроме того, ограничение диффузии в этой опухоли объясняется ее плотноклеточным тканевым строением. Высокое содержание в ее структуре коллагена, который является типичным компонентом десмопластической медуллобластомы, характеризуется чрезмерным формированием богатых коллагеном ретикулиновых волокон, заполняющих внеклеточное пространство [8] (рис. 4). В то же время низкий контраст опухоли на ИКД-картах у плода является транзиторным явлением, которое исчезает из-за ограничения процессов диффузии в окружающей ткани мозга в процессе постнатального созревания.

Заключение

МРТ в пренатальном периоде с использованием ДВИ является наиболее эффективным методом ранней диагностики врожденной медуллобласто-

мы, которая при своевременных гистологической, генетической и молекулярной верификациях, последующей таргетной химиотерапии может быть доведена до состояния стойкой ремиссии. Представленный случай врожденной медуллобластомы мозжечка иллюстрирует развитие МР-контраст опухолевой ткани в ходе пре- до постнатального периодов развития мозга и демонстрирует дополнительную ценность ДВИ для пренатальной диагностики. Опухоль выявляется на ИКД-картах мозга плода, благодаря гистопатологическому происхождению, в частности высокой клеточной плотности. Учитывая высокую скорость и простоту протоколов сканирования ДВИ, мы предлагаем рассматривать этот метод в качестве диагностического приложения к стандартным протоколам в неясных диагностических случаях при проведении МРТ мозга плода и новорожденного. Это особенно важно, так как ранняя пренатальная диагностика, а соответственно, и своевременная постнатальная верификация врожденной медуллобластомы имеют критическое значение для планирования лечения и хорошего прогноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rickert C.H., Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst.* 2001; 17: 503–511. doi: 10.1007/s003810100496.
2. Isaacs H.I. Jr. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 249–261. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00472-1.
3. Nishio S., Morioka T., Fukui M. Medulloblastoma in the first year of life: A report of five cases. *J Clin Neurosci* 1998; 5: 265–269. doi: 10.1016/s0967-5868(98)90060-1.
4. Rickert C.H. Neuropathology and prognosis of foetal brain tumours. *Acta Neuropathol.* 1999 Dec; 98(6): 567–76. doi: 10.1007/s004010051120.
5. Mitchell D., Rojiani A.M., Richards D., Yachnis A.T., Powell S.Z. Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: Case report and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 949–56. doi: 10.3109/15513819509027031.
6. Korostyshevskaya A.M., Prihod'ko I.Y., Savelov A.A., Yarnykh V.L. Direct Comparison Between Apparent Diffusion Coefficient and Macromolecular Proton Fraction as Quantitative Biomarkers of the Human Fetal Brain Maturation. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Jul; 50(1): 52–61. doi: 10.1002/jmri.26635.
7. Korostyshevskaya A., Kurganova A., Savelov A., Yarnykh V. Microstructural white matter abnormalities in isolated ventriculomegaly decrease during pre- and post-natal brain maturation. *Annual of Neurology.* 2016; 80(suppl 20): S355.
8. Gilbertson R.J., Ellison D.W. The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 341–365. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151518.
9. von Bueren A.O., von Hoff K., Pietsch T., Gerber N.U., Warmuth-Metz M., Deinlein F., Zwiener I., Faldum A., Fleischhack G., Benesch M., Krauss J., Kuehl J., Kortmann R.D., Rutkowski S. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol.* 2011 Jun; 13(6): 669–79. doi: 10.1093/neuonc/nor025.
10. Poretti A., Meoded A., Huisman T.A. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Jan; 35(1): 32–47. doi: 10.1002/jmri.22722.
11. Gilles F.H. Myelination in the neonatal brain. *Hum Pathol* 1976; 7: 244–248. doi: 10.1016/s0046-8177(76)80035-4.

Поступила/Received 20.06.19
Принята в печать/Accepted 26.09.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коростышевская Александра Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением медицинской диагностики, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: koro@tomo.nsc.ru. SPIN-код: 161987. Researcher ID (WOS): D-3588-2018. Author ID (Scopus): 47061318800. ORCID: 0000-0002-0095-8994.

Папуша Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 877210. Author ID (Scopus): 42962084100. ORCID: 0000-0001-7750-5216.

Савелов Андрей Александрович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2920-9922. AuthorID (РИНЦ): 161989. Researcher ID (WOS): D-3539-2018. Author ID (Scopus): 16067478200. ORCID: 0000-0002-5332-2607.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (проект № 19-75-20142).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарности

Авторы благодарят родителей пациента за помощь в сборе истории болезни, а также МРТ-изображений, полученных в других лечебных учреждениях, где ребенок проходил лечение (Федеральный центр нейрохирургии (Новосибирск, Россия), Институт им. Бурденко (Москва, Россия), Национальный исследовательский центр детской онкологии им. Дмитрия Рогачева (Москва, Россия).

Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ оборудованию.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra M. Korostyshevskaya, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Head of Medical Diagnosis Department, International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: koro@tomo.nsc.ru. Researcher ID (WOS): D-3588-2018. Author ID (Scopus): 47061318800. ORCID: 0000-0002-0095-8994.

Lyudmila I. Papusha, MD, PhD, Leading Researcher, Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia). AuthorID (РИНЦ): 877210. Author ID (Scopus) 42962084100. ORCID: 0000-0001-7750-5216.

Andrey A. Savelov, PhD in Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ResearcherID (WOS): D-3539-2018. Author ID (Scopus): 16067478200. ORCID: 0000-0002-5332-2607.

Funding

The work was supported by Russian Science Foundation (the project №19-75-20142).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors thank the patient's parents for their help in collecting the history of the disease and MRI images obtained in other medical institutions where the child was treated (Federal Center for Neurosurgery (Novosibirsk, Russia), Burdenko Institute (Moscow, Russia), Children's National Research Center Oncology named after Dmitry Rogachev (Moscow, Russia).

We thank Ministry of Science and Higher Education of the RF for access to MRI equipment.

Для цитирования: *Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М., Ефтеев Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А.* Саркома из фолликулярных дендритных клеток (клинический случай). Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 129–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-129-133.

For citation: *Bondar L.N., Perelmuter V.M., Efteev L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A.* Follicular dendritic cell sarcoma (a case report). Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 129–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-129-133.

САРКОМА ИЗ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л.Н. Бондарь¹, В.М. Перельмутер¹, Л.А. Ефтеев¹, Е.О.Родионов^{1,2},
С.В. Миллер¹, С.А. Тузиков^{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: bondaroncology@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Томск, Россия²
Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Аннотация

Актуальность. Саркома из фолликулярных дендритных клеток (ФДКС) является крайне редкой опухолевой патологией, развивающейся из дендритных клеток лимфоидных фолликулов лимфатических узлов или экстранодального расположения. **Описание клинического случая.** Приводим собственное наблюдение – случай крайне редкого экстранодального поражения ФДКС легкого у мужчины 42 лет. Больному проведено радикальное хирургическое вмешательство в объеме расширенной комбинированной пневмонэктомии справа с резекцией перикарда и медиастинальной лимфодиссекции. В исследовании использовались клинические, морфологические и иммуногистохимические методы с выявлением в опухолевых клетках Vimentine, CD23, CD35, CD68, CD21, CD1a, Ki67. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках обнаруживалась экспрессия Vimentine, CD23, CD35, в большей части опухолевых клеток определялась экспрессия CD68, в небольшой части опухолевых клеток – экспрессия CD21. Пролиферативная активность Ki67 составила ≈30 % опухолевых клеток. Экспрессия CD1a отсутствовала. Таким образом, выставлен диагноз фолликулярной дендритно-клеточной саркомы легкого с распространением на 2 исследованных бронхо-пульмональных лимфоузла. **Заключение.** Особенностью данного клинического случая являются: крайне редкое злокачественное новообразование с поражением легкого; индолентное течение заболевания с медленным местным ростом; сложность дооперационной верификации диагноза; выполнение расширенного комбинированного оперативного вмешательства с обработкой главного бронха и сосудов через полость перикарда; наличие неблагоприятных факторов риска (размер опухоли больше 6 см, наличие распространения на бронхо-пульмональные лимфатические узлы), в связи с чем пациенту показана адъювантная химиолучевая терапия.

Ключевые слова: ФДКС, дендритно-клеточная саркома, фолликулярная саркома, экстранодальное поражение, комбинированное лечение.

FOLLICULAR DENDRITIC CELL SARCOMA (A CASE REPORT)

L.N. Bondar¹, V.M. Perelmuter¹, L.A. Efteev¹, E.O. Rodionov^{1,2}, S.V. Miller¹,
S.A. Tuzikov^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Relevance. Follicular dendritic cell sarcoma (FDSC) is an extremely rare tumor originating from dendritic cells of lymphoid follicles. It most commonly arises from lymph nodes, but may originate from a variety of extranodal sites. **Case description.** We present the rare case of a 42 year-old-man with extranodal FDSC of the lung. The patient underwent right extended pneumonectomy with resection of the pericardium and mediastinal lymph node dissection. We analyzed clinical, morphological and immunohistochemical characteristics and assessed Vimentin, CD23, CD35, CD68, CD21, CD1a, Ki67 expressions in the tumor cells. Immunohistochemical study showed that the tumor cells were positive for Vimentin, CD23, and CD35. The CD68 expression was observed in most tumor cells, and the CD 21 expression was less abundant in tumor cells. The proliferative activity of Ki67 was about 30 % of the tumor cells. There was no CD1a expression. Thus, the diagnosis of FDSC of the lung with the involvement of 2 broncho-pulmonary lymph nodes was made. **Conclusion.** Considering the following evidence: extremely rare malignant neoplasm involving the lung; slow-growing indolent disease; difficulty in preoperative diagnosis; extended surgery with resection of the main bronchus and vessels through the pericardial cavity; unfavorable risk factors (tumor is more than 6 cm, involvement of bronchopulmonary lymph nodes), adjuvant chemoradiotherapy was recommended.

Key words: FDSC, dendritic cell sarcoma, follicular sarcoma, extranodal lesion, combination treatment.

Новообразования гистиоцитарного происхождения, возникающие из дендритных клеток, относятся к числу крайне редких опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей [1–5]. Впервые саркома из фолликулярных дендритных клеток (ФДКС) описана в 1986 г. L. Monda et al. [6]. Этиология ФДКС неизвестна, однако предполагается связь в ряде случаев с наличием такой вирусной инфекции, как вирус Эпштейна – Барр [7]. Некоторые ФДКС связаны с болезнью Кастлемана [4].

Средний возраст выявления ФДКС составляет 44 года с одинаковой встречаемостью у мужчин и женщин [3, 4]. Наиболее характерно (более 60 % случаев) нодальное поражение [3, 4, 7] с преимущественной локализацией в шейных лимфоузлах. Наиболее частые локализации экстранодального поражения – миндалины, ротовая полость [8], желудочно-кишечный тракт, печень и селезенка [9, 10]. Крайне редко встречается поражение кожи, молочных желез, мочевого пузыря [11], легких [4, 12]. На 2015 г. в англоязычной литературе описано 147 случаев экстранодального поражения ФДКС, из них поражение легких описано всего в 5 случаях [12].

Клинически ФДКС проявляется как медленно растущее безболезненное образование размерами в среднем около 5 см. Более агрессивным течением отличаются опухоли с выраженной цитологической атипией, многочисленными и обширными участками некроза, высоким пролиферативным и митотическим индексом, большими размерами опухоли (более 6 см), а также при наличии интраабдоминального расположения опухоли [3, 12]. Большинство пациентов подвергаются хирургическому лечению, которое может быть дополнено адъювантной химиотерапией или лучевым лечением [12].

Клинический случай

Пациент П., 42 лет, поступил в торако-абдоминальное отделение НИИ онкологии Томского НИМЦ в июне 2017 г. с жалобами на одышку при

умеренной нагрузке, утомляемость, периодический сухой кашель.

Из анамнеза: болен с 2015 г., когда при флюорографии выявлено новообразование правого легкого. При СКТ органов грудной клетки – данные за новообразование с перибронхиальным ростом в области промежуточного бронха справа. Был установлен диагноз: киста легкого, находился под наблюдением по месту жительства (г. Абакан). В 2016 г. при СКТ-контроле отмечен рост новообразования. Выполнялась трансбронхиальная пункция, злокачественный характер заболевания не подтвержден. В 2017 г. появились вышеуказанные жалобы, при контрольной СКТ органов грудной клетки отмечена отрицательная динамика. В мае 2017 г. больной самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ, где проведено комплексное обследование.

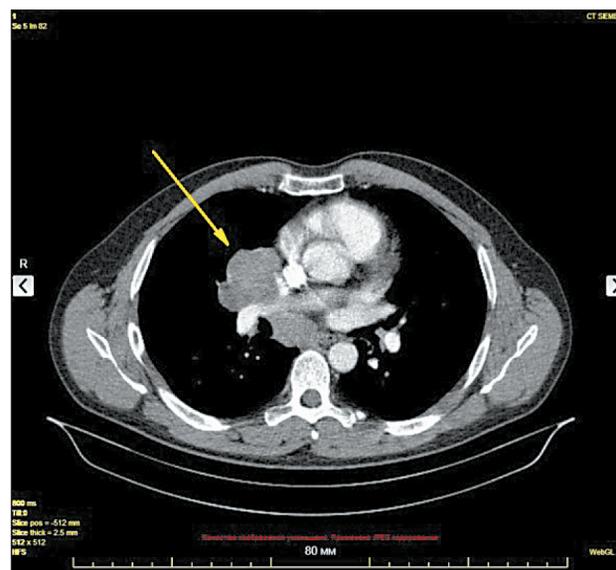


Рис. 1. СКТ органов грудной клетки. Новообразование гантелеобразной формы (указано стрелкой), размером 65×67 мм, тесно прилежащее к перикарду, муфтообразно окружает правую легочную артерию

По данным видеобронхоскопии (15.05.17) выявлены признаки опухоли средне-долевого бронха справа, выполнена трансбронхиальная аспирационная биопсия, при которой данных за злокачественное новообразование не получено. СКТ органов грудной клетки с контрастированием (16.05.17): в корневой зоне верхней и средней доли правого легкого в проекции промежуточного бронха определяется образование гантелеобразной формы (опухоль и, возможно, увеличенные лимфоузлы), размером 65×67 мм, которое тесно прилежит к перикарду, муфтообразно окружает правую легочную артерию, верхнюю легочную вену, оттесняет латерально бронхи средней доли. Образование умеренно накапливает контраст. В сравнении с представленными данными СКТ от 2015 г. отмечается увеличение образования в размерах (рис. 1).

С учетом полученных данных предоперационный диагноз: Новообразование промежуточного бронха правого легкого. 06.07.17 выполнена операция. Торакотомия справа. При операционной ревизии: в корне легкого имеется опухоль, диаметром до 10 см, сливающаяся в едином конгломерате с плотными бифуркационными (размерами до 4 см) и трахеобронхиальными лимфоузлами. Имеются признаки опухолевой инвазии в перикард. По данным биопсии со срочным гистологическим исследованием: низкодифференцированная злокачественная опухоль. Учитывая распространенность процесса, принято решение выполнить комбинированную расширенную пневмонэктомию. Легочные вены, втянутые в опухолевый конгломерат, обработаны интраперикардиально. Правая легочная артерия обработана у устья. Правый главный бронх выделен и пересечен с помощью аппарата Autosuture у устья. Выполнена медиастинальная лимфодиссекция.

При микроскопическом исследовании в ткани легкого определялись широкие поля опухолевых клеток, разделенные узкими прослойками соединительной ткани. Клетки опухоли умеренно полиморфные с овальным или веретеновидным нормохромным ядром, обильной эозинофильной цитоплазмой (рис. 2). Имелись широкие участки некроза. Проведено иммуногистохимическое исследование опухоли, которое показало, что опухолевые клетки диффузно экспрессируют Vimentine (clone V9, Dako), CD23 (clone 1B12, Novocastra) (рис. 3), CD35 (clone RLB25, Novocastra) (рис. 4). В большей части опухолевых клеток определялась экспрессия CD68 (clone PG-M1, Dako), в небольшой части – CD21 (clone 1F8, Dako). Проллиферативная активность Ki-67 (clone MIB-1, Dako) составила ≈30 % опухолевых клеток. Экспрессия CD1a (clone 010, Dako) отсутствовала.

На основании совокупности морфологических данных и иммуногистохимического профиля опухолевых клеток был выставлен диагноз

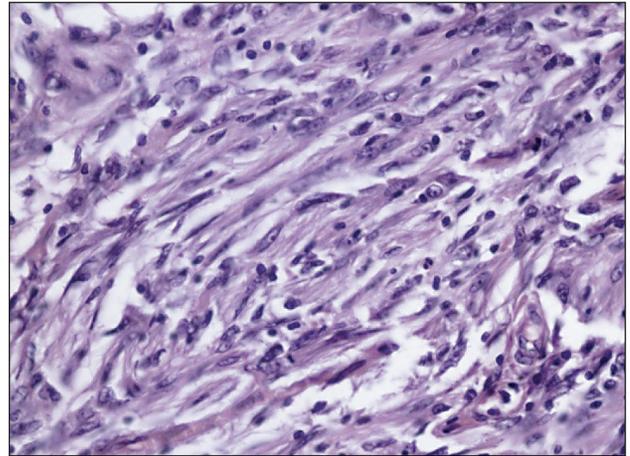


Рис. 2. Микрофото. Светооптическая микроскопия. Клетки опухоли умеренно полиморфные, с овальным или веретеновидным нормохромным ядром, обильной эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилин и эозином, ×200

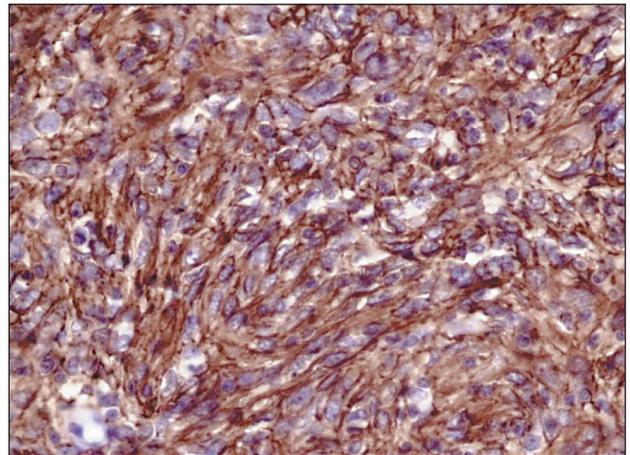


Рис. 3. Микрофото. ИГХ-исследование. Диффузная мембранная экспрессия опухолевыми клетками CD23 (clone 1B12, Novocastra), ×200

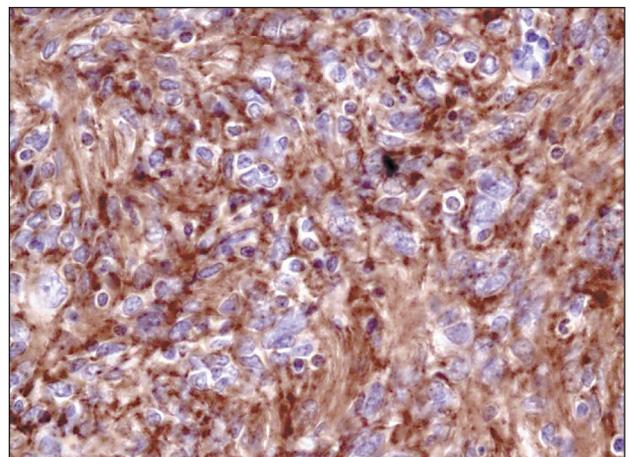


Рис. 4. Микрофото. ИГХ-исследование. Диффузная мембранная экспрессия опухолевыми клетками CD35 (clone RLB25, Novocastra), ×200

фолликулярная дендритно-клеточной саркома (9758/3) легкого с распространением на 2 бронхо-пульмональных лимфоузла. В 17 исследованных медиастинальных лимфоузлах метастазов не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент проконсультирован химиотерапевтом и радиологом – рекомендовано проведение полихимиотерапии по программе СНОР с последующей лучевой терапией на область средостения. Было проведено 2 курса химиотерапии, которые перенес удовлетворительно. Дальнейшее противоопухолевое лечение рекомендовано продолжить по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Коваль С.В., Иванивская Т.С., Украинская Н.И., Полудненко Л.Ю. Диагностика опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток. Здоровая Украина. 2013; 4: 32–34. [Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Koval' S.V., Ivanivskaya T.S., Ukrainskaya N.I., Poludnenko L.Yu. Diagnosis of tumors from histiocytes and dendritic cells. Zdorovaya Ukraina. 2013; 4: 32–34. (in Russian)].
2. Swerdlow S., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO Classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lion: IARC Press, 2008. 361–362.
3. Saygin C., Uzunaslana D., Ozguroglu M., Sen Ocaк M., Tuzuner N. Dendritic cell sarcoma: a pooled analysis including 462 cases with presentation of our case series. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Nov; 88(2): 253–71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.05.006.
4. Denning K., Olson P., Maley R., Flati V., Myers J., Silverman J. Primary pulmonary follicular dendritic cell neoplasm: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2009 Apr; 133(4): 643–7. doi: 10.1043/1543-2165-133.4.643.
5. Gu L., Ouyang C., Lu F. Follicular dendritic cell sarcoma with extensive lymph node involvement: A case report. Oncol Lett. 2015 Jul; 10(1): 399–401. doi: 10.3892/ol.2015.3234.
6. Monda L., Warnke R., Rosai J. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation: a report of 4 cases. Am J Pathol. 1986; 122: 562–72.

Заклучение

Особенностью данного клинического случая являются: крайне редкое злокачественное новообразование с поражением легкого; индолентное течение заболевания с медленным местным ростом; сложность дооперационной верификации диагноза; выполнение расширенного комбинированного оперативного вмешательства с обработкой главного бронха и сосудов через полость перикарда; наличие неблагоприятных факторов риска (размер опухоли больше 6 см, наличие распространения на бронхо-пульмональные лимфатические узлы), в связи с чем пациенту показана адьювантная химиолучевая терапия.

7. Shek T.W., Ho F.C., Ng I.O., Chan A.C., Ma L., Srivastava G. Follicular dendritic cell tumor of the liver. Evidence for an Epstein-Barr virus-related clonal proliferation of follicular dendritic cells. Am J Surg Pathol. 1996 Mar; 20(3): 313–24. doi: 10.1097/0000478-199603000-00008.
8. Biddle D.A., Ro J.Y., Yoon G.S., Yong Y.W., Ayala A.G., Ordonez N.G., Ro J. Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma of the Head and Neck Region: Three New Cases, with a Review of the Literature. Mod Pathol 2002; 15(1): 50–58. doi: 10.1038/modpathol.3880489.
9. Li Z., Jin K., Yu X., Teng X., Zhou H., Wang Y., Teng L., Cao F. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma in mesentery: A case report. Oncol Lett. 2011 Jul; 2(4): 649–652. doi: 10.3892/ol.2011.296.
10. Liang W., He W., Li Z. Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma Originating in the Pancreas: A Case Report. Medicine (Baltimore). 2016 Apr; 95(15): e3377. doi: 10.1097/MD.0000000000003377.
11. Duan G.J., Wu Y.L., Sun H., Lang L., Chen Z.W., Yan X.C. Primary follicular dendritic cell sarcoma of the urinary bladder: the first case report and potential diagnostic pitfalls. Diagn Pathol. 2017 Apr 24; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13000-017-0625-4.
12. Wang R.F., Han W., Qi L., Shan L.H., Wang Z.C., Wang L.F. Extranodal follicular dendritic cell sarcoma: A clinicopathological report of four cases and a literature review. Oncol Lett. 2015 Jan; 9(1): 391–398. doi: 10.3892/ol.2014.2681.

Поступила/Received 07.06. 18
Принята в печать/Accepted 14.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Ефтеев Леонид Александрович, младший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3474-4654. AuthorID (РИНЦ): 978000. ORCID: 0000-0002-9054-0742.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. AuthorID (РИНЦ): 805452. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. AuthorID (РИНЦ): 558789. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431. AuthorID (РИНЦ): 455003. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila N. Bondar, MD, pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pvm@ngs.ru. ORCID: 0000-0002-7633-9620. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300.

Leonid A. Efteev, MD, Junior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: efteyco@rambler.ru. AuthorID (РИНЦ): 978000. ORCID: 0000-0002-9054-0742.

Evgenii O. Rodionov, MD, PhD, Postgraduate, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru. AuthorID (РИНЦ): 805452. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. ORCID: 0000-0003-4980-8986. Author ID (Scopus): 57189622130.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Leading Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: miller_sv@sibmail.com. AuthorID (РИНЦ): 558789. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. ORCID: 0000-0002-5365-9840. Author ID (Scopus): 56525429400.

Sergey A. Tuzikov, MD, DSc, Professor, Head of The Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. AuthorID (РИНЦ): 455003. Researcher ID (WOS): D-1176-2012. ORCID: 0000-0002-0884-1838. Author ID (Scopus): 6507842873.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Костромицкий Д.Н., Дроздов Е.С., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Подъяблонский А.С., Бондарь Л.Н., Тарасова А.С. Рак желудка с солитарным метастазом в яичко: редкий клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 134–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-134-139.

For citation: Kostromitsky D.N., Drozdov E.S., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu., Podyablonsky A.S., Bondar L.N., Tarasova A.S. Gastric cancer with solitary metastasis in the testis: a rare clinical case. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 134–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-134-139.

РАК ЖЕЛУДКА С СОЛИТАРНЫМ МЕТАСТАЗОМ В ЯИЧКО: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Н. Костромицкий¹, Е.С. Дроздов¹, С.Г. Афанасьев², А.Ю. Добродеев²,
А.С. Подъяблонский¹, Л.Н. Бондарь², А.С. Тарасова²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 115. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru²

Аннотация

Введение. Рак желудка является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в мире. В большинстве случаев метастазирование рака желудка происходит в печень, лимфатические узлы и брюшину. Метастатическое поражение яичек при раке желудка встречается крайне редко, в зарубежной литературе описано 15 подобных случаев, в отечественной литературе информации по данной патологии нет. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение больного, у которого при обследовании была выявлена опухоль левого яичка и местнораспространенный рак желудка, в связи с чем была выполнена симультанная операция в объеме комбинированной гастрэктомии с резекцией поперечно-ободочной кишки и левосторонней орхофуникулэктомии. По результатам послеоперационного морфологического и иммуногистохимического исследования был верифицирован рак желудка с метастатическим поражением яичка. В послеоперационном периоде больному проведено 6 курсов химиотерапии. По данным контрольного обследования через 9 мес после операции признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Ключевые слова: рак желудка, метастатическое поражение яичка, гастрэктомия, орхофуникулэктомия, трудности дифференциальной диагностики.

GASTRIC CANCER WITH SOLITARY METASTASIS IN THE TESTIS: A RARE CLINICAL CASE

D.N. Kostromitsky¹, E.S. Drozdov¹, S.G. Afanasyev², A.Yu. Dobrodeev²,
A.S. Podyablonsky¹, L.N. Bondar², V.M. Perelmuter², A.S. Tarasova²

Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia¹

115, Lenin Avenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru²

Abstract

introduction. Gastric cancer is the most prevalent malignancy in the world. The common metastatic sites of gastric cancer include liver, lymph nodes and peritoneum. Testicular metastasis from gastric cancer occurs extremely rare. There are only 15 reports in literature describing cases with testicular metastasis from gastric cancer. **Case report.** We first report a clinical case of a man presented with metastasis in the left testis and locally advanced gastric cancer. The patient underwent gastrectomy with resection of the transverse colon and left-sided orchofuniculectomy. Postoperative morphological and immunohistological examinations revealed

gastric cancer with metastasis into the testis. He had received 6 cycles of chemotherapy, with no evidence of recurrence within a 9-month follow-up period.

Key words: gastric cancer, metastasis into the testis, gastrectomy, orchofuniculectomy, differential diagnosis.

Введение

Рак желудка (РЖ) является одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований, занимая в структуре онкологической заболеваемости в России 6-е место, в структуре смертности – 2-е ранговое место. Для данной патологии характерен высокий уровень поздней выявляемости – до 66 % случаев приходится на РЖ III–IV стадии, – что связано с неспецифичностью или отсутствием ранних симптомов заболевания [1, 2].

Основным и практически единственным методом радикального лечения РЖ на данный момент является хирургическое лечение. Однако, несмотря на совершенствование хирургической техники, прогноз течения распространенных форм заболевания при использовании только оперативного метода лечения остается неудовлетворительным – при диссеминированном РЖ 5-летняя выживаемость после хирургического лечения не превышает 3–4 %. За последние несколько десятилетий взгляды на целесообразность и возможные объемы паллиативных операций значительно изменились. Еще в середине XX века резекция желудка или гастрэктомия считались противопоказанными при местнораспространенном раке и наличии отдаленных метастазов. Исключением было выполнение резекции желудка как вынужденной меры при кровотечении, распаде опухоли и перфорации. Паллиативная гастрэктомия и проксимальная субтотальная резекция считались операциями с неоправданно высоким риском, и в течение длительного времени опыт их выполнения исчислялся единицами [3, 4].

В настоящее время частота выполнения паллиативных резекций, по сведениям различных авторов, составляет от 5 до 20 %, что свидетельствует об отсутствии единого мнения в этом вопросе [5, 6]. По данным ряда крупных исследований [7–9], продолжительность жизни больных, перенесших циторедуктивную операцию, можно увеличить за счет применения адъювантной химиотерапии. При диссеминации опухолевого процесса по брюшине наиболее перспективным методом комбинированного лечения является выполнение расширенных вмешательств с перитонеумэктомией в сочетании с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией [10], что позволяет увеличить медиану продолжительности жизни до 12 мес, а общую 5-летнюю выживаемость – до 11–20 % [11].

Особую группу больных раком желудка составляют женщины с солитарным метастатическим поражением яичников, которое впервые

описал Фридрих Эрнст Крукенберг в 1896 г. [12]. В последнее время ряд авторов рассматривают солитарный метастаз Крукенберга (МК) не как проявление отдаленной диссеминации, а в качестве лимфогенного метастазирования, в связи с чем в литературе обсуждается целесообразность активного хирургического подхода при лечении данной категории больных [13]. В 2019 г. опубликован китайский метаанализ, в который входило 12 когортных исследований, включавших 1031 пациентку, получившую оперативное лечение по поводу рака желудка с МК [14]. Больным выполнялась метастазэктомия, более продолжительная общая выживаемость наблюдалась после операции в объеме R0 резекция (HR=0,37; 95 % ДИ 0,26–0,53; $p<0,001$), при размерах МК <5 см (HR=0,74; 95 % ДИ 0,58–0,95; $p=0,019$), изолированном поражении яичников (HR=0,40; 95 % ДИ 0,16–0,99; $p=0,047$) или опухолевом поражении в пределах полости малого таза (HR=0,36; 95 % ДИ 0,14–0,92; $p=0,033$). Неблагоприятными факторами в прогнозе общей выживаемости оказались сочетания МК с перитонеальным канцероматозом (HR=2,00; 95 % ДИ 1,25–3,21; $p=0,004$), асцитом (HR=1,66; 95 % ДИ 1,19–2,31; $p=0,003$) и положительным РЭА (HR=1,41; 95 % ДИ 1,10–1,82; $p=0,007$). Одновременная паллиативная гастрэктомия привела к небольшому росту общей выживаемости, но различия оказались статистически не значимыми (HR=0,69; 95 % ДИ 0,47–1,02; $p=0,061$).

Некоторыми авторами метастатическое поражение яичка при раке желудка рассматривается как «мужской» аналог метастазов Крукенберга, что диктует сходную хирургическую тактику [12]. В целом, метастазы в яичко (МЯ) составляют менее 2 % от всех злокачественных новообразований этого органа. Наиболее часто МЯ выявляются у больных раком предстательной железы (35 %), при лимфопролиферативных заболеваниях (27 %), раке легких (18 %), меланоме кожи (11 %) и опухолях почек (9 %). Чаще всего наблюдается одностороннее поражение [12, 15, 16]. При раке желудка возможными путями метастазирования в яичко являются гематогенная, ретроградная диссеминация – через лимфатические сосуды или через отсеы по брюшине вдоль семенного канатика [17, 18].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика между первичными и метастатическими опухолями яичек крайне трудна, правильный диагноз чаще всего устанавливается по результатам морфологического исследования [19]. По данным литературы, средний возраст больных раком желудка с метастатическим поражением яичек

составил $55,9 \pm 13,7$ года, в то время как большинство пациентов с первичными опухолями яичка заболевают в возрасте не старше 40 лет. Наиболее частыми жалобами является отек яичка, с наличием или отсутствием болевого синдрома [20].

К настоящему времени в зарубежной литературе описано только 15 случаев рака желудка с метастазами в яичко [21]. Большинство из описанных случаев метастатического поражения яичка при раке желудка обнаружено в сроки от 2 мес до 9 лет после выявления первичной опухоли. Сообщений о подобной патологии в отечественной литературе (eLibrary, Google Scholar) нами не найдено. В связи с этим представляем редкое клиническое наблюдение рака тела желудка с метастазом в яичко.

Больной Ф., 62 лет, в сентябре 2018 г. отметил отек и боли в левом яичке. При осмотре урологом в поликлинике по месту жительства заподозрено опухолевое поражение яичка, больной был направлен на консультацию к онкоурологу в ОГБУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

В амбулаторно-поликлиническом отделении онкологического диспансера выполнена биопсия левого яичка. Гистология (№ 13975-76/18 от 12.10.19): фокusy аденокарциномы низкой степени дифференцировки. По данным МРТ органов малого таза с контрастным усилением также диагностирован рак левого яичка (рис. 1). Первоначально процесс был расценен как первичная опухоль яичка.

Однако при подготовке больного на оперативное лечение была выполнена эзофагогастроскопия, при которой выявлен рак тела желудка с субтотальным поражением, при этом каких-либо жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта больной не предъявлял. Результаты гистологического исследования гастробиоптата (№ 14137-41/18, 6.11.18): фокusy аденокарциномы умеренной степени дифференцировки.



Рис. 1. МРТ брюшной полости. В левом яичке определяется патологическое образование, интенсивно и неравномерно накапливающее контраст

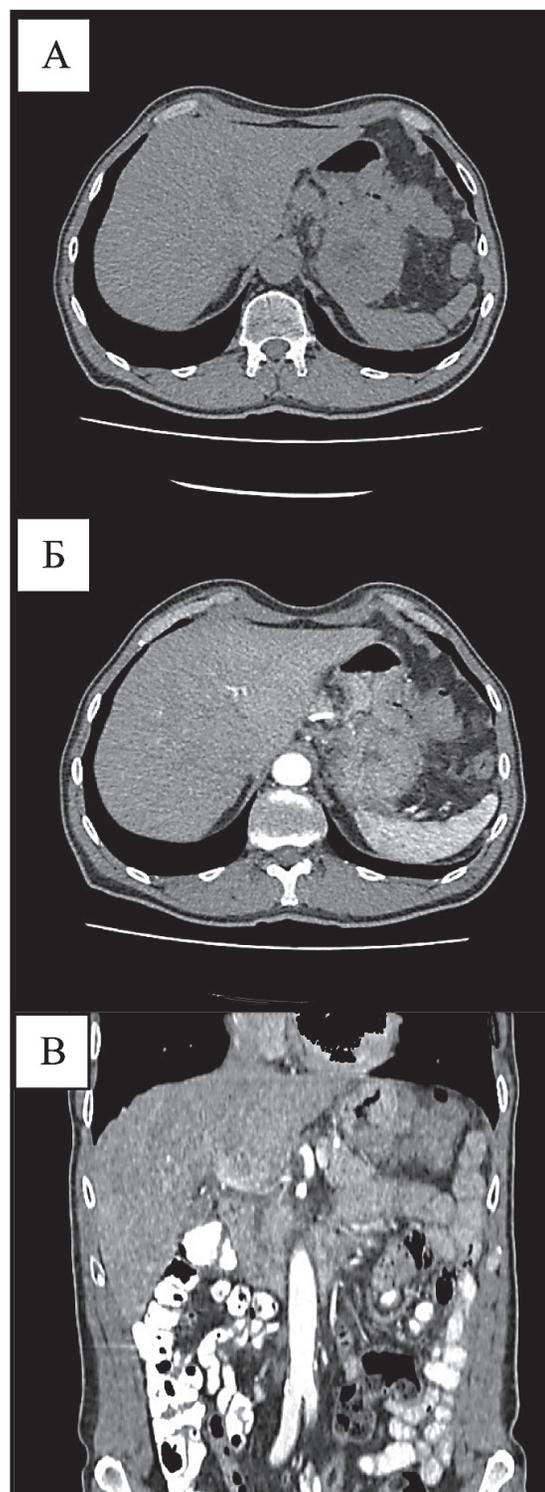


Рис. 2. КТ органов брюшной полости. Изображения в аксиальной плоскости без контрастного усиления (А), в артериальную фазу контрастного усиления в аксиальной (Б) и во фронтальной (В) плоскостях. Определяется неравномерное утолщение стенки тела желудка по большой кривизне за счет патологического новообразования, интенсивно накапливающего контрастное соединение, с инвазией в селезеночный изгиб ободочной кишки

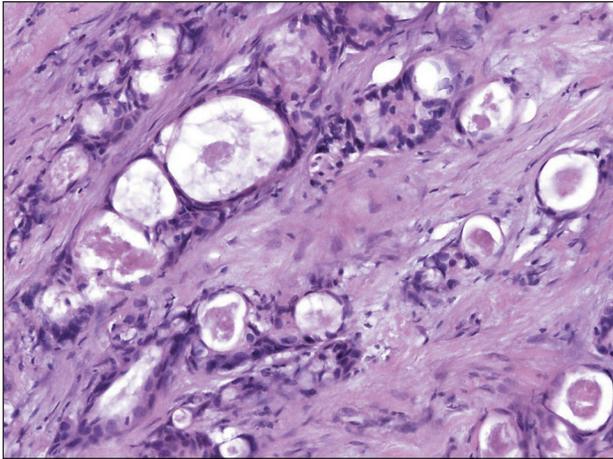


Рис. 3. Микрофото. Аденокарцинома желудка умеренной и низкой степени дифференцировки. Опухоль в стенке желудка представлена железистыми структурами и малыми группами умеренно полиморфных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

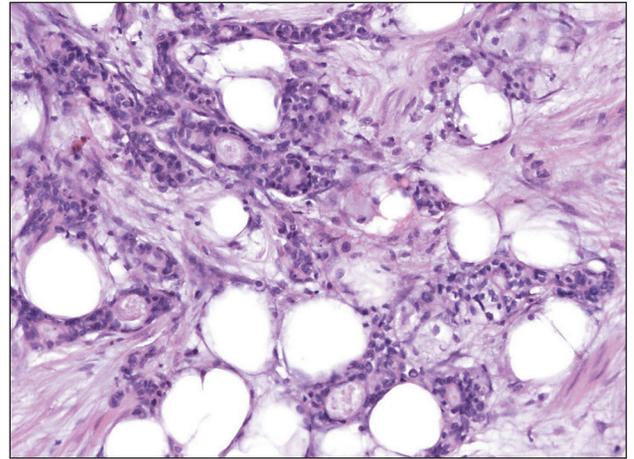


Рис. 4. Микрофото. Метастаз аденокарциномы в яичко. В яичке определяется опухолевая ткань, представленная железистыми структурами, группами опухолевых клеток, дискретно расположенными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

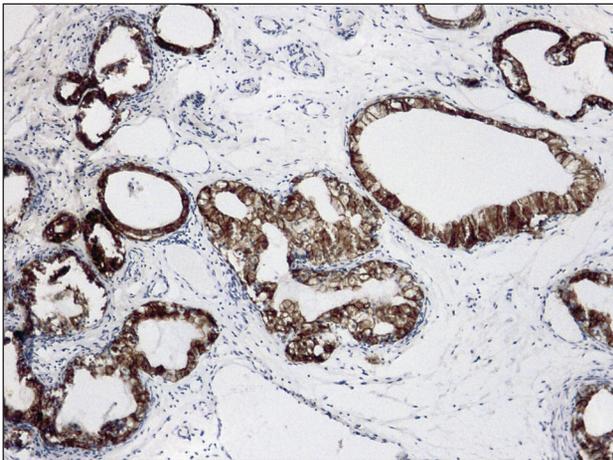


Рис. 5. Микрофото. ИГХ-исследование. В клетках опухоли, обнаруженной в яичке, определяется выраженная диффузная экспрессии Cytokeratine 7. $\times 200$

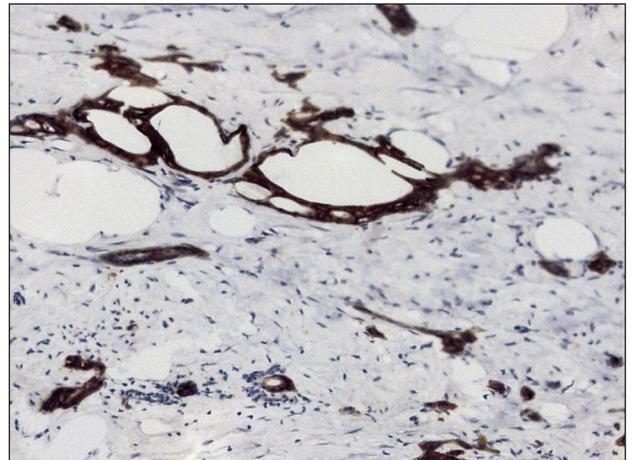


Рис. 6. Микрофото. ИГХ-исследование. В клетках опухоли, обнаруженной в яичке, определяется диффузная экспрессии Cytokeratine 20. $\times 200$

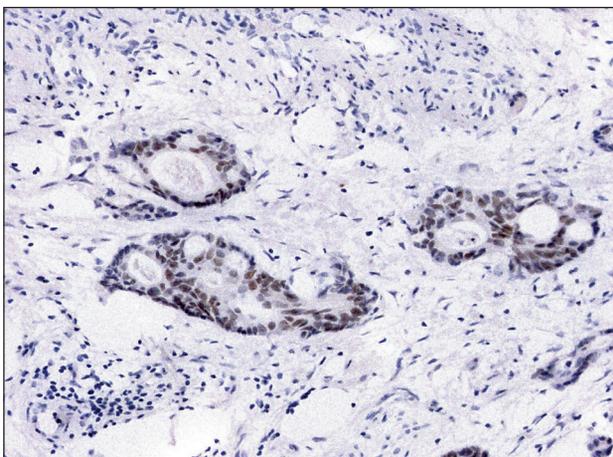


Рис. 7. Микрофото. ИГХ-исследование. В клетках опухоли, обнаруженной в яичке, определяется диффузная ядерная экспрессия CDX2. $\times 200$

При дополнительном обследовании, включающем КТ органов брюшной и грудной полости с контрастированием, признаков отдаленного гематогенного или лимфогенного метастазирования не выявлено. По данным КТ в теле желудка определялось неравномерное утолщение стенки по большой кривизне, за счет патологического новообразования, интенсивно накапливающего контраст. Имеются признаки инвазии опухоли в стенку ободочной кишки в области селезеночного изгиба (рис. 2). На основании проведенного обследования был установлен следующий диагноз: первично-множественный синхронный рак: рак тела желудка, субтотальное поражение ПВ стадии (T4bN0M0); рак левого яичка I стадии (T1N2M0).

В хирургическом отделении ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» 28.12.18 была выполнена симультанная расширенно-

комбинированная гастрэктомия с лимфодиссекцией Д2 и резекцией поперечно-ободочной кишки, левосторонняя орхфуникулэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 7-е сут после операции больной выписан из стационара.

Однако в результате гистологического (№ 1765–807/19, 9.01.19) и иммуногистохимического (№ 582–85/19, 15.01.19) исследования операционного материала получено следующее заключение: умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома желудка (рис. 3) с метастатическим поражением 7 парагастральных лимфоузлов, инвазией в стенку поперечно-ободочной кишки, по границам резекции опухолевых клеток не найдено; с учетом иммунофенотипа опухолевых клеток морфологические изменения в яичке в наибольшей степени соответствуют метастазу аденокарциномы желудка (рис. 4–7).

На основании полученных данных установлен окончательный клинический диагноз: рак тела желудка, субтотальное поражение с прорастанием поперечно-ободочной кишки, метастазы в парагастральные лимфоузлы и левое яичко, IV

стадия (урТ4bN3M1). Учитывая распространенность опухолевого процесса, удовлетворительное общее состояние и гематологические показатели, с 21.01.19 по 27.06.19 больному было проведено 6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме ХЕ-ЛОХ. Лечение перенес удовлетворительно.

В сентябре 2019 г. в условиях амбулаторно-поликлинического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» проведено контрольное обследование, по результатам которого признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнородность симптоматики и путей метастазирования рака желудка, что свидетельствует о необходимости расширения диагностического поиска с использованием современных методов визуализации злокачественных новообразований. Несмотря на наличие диссеминированного процесса, выбор адекватной тактики лечения в ряде случаев позволяет надеяться на выздоровление больных раком желудка IV стадии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250 p. (in Russian)].
- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 40–43. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. Siberian Journal of Oncology. 2013; 6: 40–43. (in Russian)].
- Ганцев Ш.Х., Арыбжанов Д.Т., Кулакеев О.К., Юнусметов И.Р. Результаты лечения больных раком желудка IV стадии. Сибирский онкологический журнал. 2009; 2: 67–69. [Gantsev Sh.Kh., Arybzhanov D.T., Kulakeev O.K., Yunusmetov I.R. The results of treatment of patients with stage IV gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2009; 2: 67–69. (in Russian)].
- Karpeh M.S. Jr. Palliative treatment and the role of surgical resection in gastric cancer. Dig Surg. 2013; 30(2): 174–180.
- Chow L.W., Lim B.H., Leung S.Y., Branicki F.J., Gertsch P. Gastric carcinoma with synchronous liver metastases: palliative gastrectomy or not? Aust NZ J Surg. 1995; 65(10): 719–723.
- Doglietto G., Pacelli K., Caprino P., Alfieri S., Carriero C., Malerba M., Crucitti F. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients. The Am Surgeon. 1999; 65(4): 352–355.
- Cheong J.H., Shen J.Y., Song C.S., Hyung W.J., Shen J.G., Choi S.H., Noh S.H. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2007; 14(1): 61–68.
- Lin S.Z., Tong H.F., You T., Yu Y.J., Wu W.J., Chen C., Zhang W., Ye B., Li C.M., Zhen Z.Q., Xu J.R., Zhou J.L. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2008; 134(2): 187–192.
- Van Cutsem E., Dicato M., Geva R., Arber N., Bang Y., Benson A., Cervantes A., Diaz-Rubio E., Ducreux M., Glynne-Jones R., Grothey A., Haller D., Haustermans K., Kerr D., Nordlinger B., Marshall J., Minsky B.D., Kang Y.K., Labianca R., Lordick F., Ohtsu A., Pavlidis N., Roth A., Rougier P., Schmoll H.J., Sobrero A., Tabernero J., Van de Velde C., Zalcberg J. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. Ann Oncol. 2011 Jun; 22 Suppl 5: v1–9. doi: 10.1093/annonc/mdr284.
- Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J.M., Flamant Y., Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic

intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience. Eur J Surg Oncol. 2008; 34(11): 1246–1252. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.

11. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Expert Opin Pharmacother. 2009; 10(12): 1965–1977. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.09.005.

12. Schaefer I.M., Sauer U., Liwocha M., Schorn H., Loertzer H., Füzési L. Occult gastric signet ring cell carcinoma presenting as spermatic cord and testicular metastases: “Krukenberg tumor” in a male patient. Pathol Res Pract. 2010; 206(7): 519–521. doi: 10.1016/j.prp.2010.02.006.

13. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдикhakимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования. Практическая онкология. 2001; 2(3): 9–17. [Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Abdikhakimov A.N., Marchuk V.A. Stomach cancer: preoperative examination and actual aspects of staging. Practical Oncology. 2001; 2(3): 9–17. (in Russian)].

14. Zhang C., Hou W., Huang J., Yin S., Wang P., Zhang Z., Tan Y., Xu H. Effects of metastasectomy and other factors on survival of patients with ovarian metastases from gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cell Biochem. 2019 Sep; 120(9): 14486–14498. doi: 10.1002/jcb.28708.

15. Yang K.C., Chao Y., Luo J.C., Kuo J.Y., Lee R.C., Li A.F., Li C.P. The unusual presentation of gastric adenocarcinoma as a testicular mass: a favorable response to docetaxel and Cisplatin plus oral tegafur/uracil and leucovorin. J Chin Med Assoc. 2010; 73(2): 88–92. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70007-1.

16. Demirsoy U., Şen M.C., Vural Ç., Çorapcioğlu F. Rare clinical condition during Wilms’ tumor treatment: Testicular metastasis. Pediatr Intern. 2019; 61(3): 310–311. doi: 10.1111/ped.13769.

17. Civelek B., Aksoy S., Kös T., Şeker M.M., Arik Z., Şendur M.A., Yaman Ş., Cihan Ş., Özdemir N.Y., Uncu D., Kulaçoğlu S., Zengin N. Isolated testicular metastasis of gastric cancer. J Gastrointest Cancer. 2012; 2012 Sep; 43 Suppl 1: S64–6. doi: 10.1007/s12029-011-9305-x.

18. Qazi H.A., Manikandan R., Foster C.S., Fordham M.V. Testicular metastasis from gastric carcinoma. Urology. 2006 Oct; 68(4): 890.e7–8.

19. Haupt H.M., Mann R.B., Trump D.L., Abeloff M.D. Metastatic carcinoma involving the testis. Clinical and pathologic distinction from primary testicular neoplasms. Cancer. 1984; 54(4): 709–714.

20. Ota T., Shinohara M., Tanaka M., Date Y., Itakura H., Munakata A., Kinoshita K., Hishima T., Koike M., Kitamura M. Spermatic cord metastases from gastric cancer with elevation of serum hCG-beta: a case report. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 239–240.

21. Li B., Cai H., Kang Z.C., Wu H., Hou J.G., Ma L.Y. Testicular metastasis from gastric carcinoma: A case report. World J Gastroenterol. 2015 Jun 7; 21(21): 6764–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6764.

Поступила/Received 1.10.19
Принята в печать/Accepted 6.11.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костромичский Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, врач онкологического отделения, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru. SPIN-код: 9466-6641. Author ID: 916654. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Дроздов Евгений Сергеевич, врач онкологического отделения, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: johnacro@list.ru. SPIN-код: 4023-0766. Author ID: 799902. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Подьяблонский Андрей Сергеевич, врач-рентгенолог отделения МРТ, Томский областной онкологический диспансер (г. Томск, Россия). E-mail: uapple92@gmail.com. SPIN-код: 5634-6339, Author ID: 910126. ORCID: 0000-0001-8922-5342.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом, отделение общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Тарасова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry N. Kostromitsky, MD, PhD, Physician, Oncology Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru. Author ID: 916654. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

Evgeniy S. Drozdov, MD, Physician, Oncology Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: johnacro@list.ru. Author ID: 799902. ORCID: 0000-0003-4157-9744.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Alexey Y. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of abdominal oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

Andrey S. Podyablonsky, MD, Roentgenologist, MRI department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). Email: uapple92@gmail.com. Author ID: 910126. ORCID: 0000-0001-8922-5342.

Lyudmila N. Bondar, MD, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6176-5486. Researcher ID (WOS): G-8195-2018. Author ID (Scopus): 57200546944.

Anna S. Tarasova, MD, PhD, Junior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Лыков А.В., Знобищев В.Г., Попов И.Б., Кельн А.А.* Клинический случай комплексного лечения метастатического рака мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 140–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-140-144.

For citation: *Lykov A.V., Znobishchev V.G., Popov I.B., Keln A.A.* Clinical case of multimodality treatment of metastatic bladder cancer. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 140–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-140-144.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.В. Лыков^{1,2}, В.Г. Знобищев², И.Б. Попов², А.А. Кельн^{1,2}

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия¹

Россия, г. Тюмень, 625023, ул. Одесская, 54. E-mail: lykov_av@mail.ru¹

АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень, Россия²

Россия, г. Тюмень, 625048, ул. Шиллера, 12²

Аннотация

Актуальность. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (РМП) отличается высоким риском рецидивирования после радикального лечения (до 50–60 %), тогда как мышечно-инвазивные формы РМП склонны к метастазированию в 30 % случаев. Первично метастатический рак мочевого пузыря выявляется в 10–15 % случаев. Основным методом лечения локализованного мышечно-неинвазивного РМП является трансуретральная резекция мочевого пузыря, мышечно-инвазивного – радикальная цистэктомия. При лечении метастатического РМП применяется лекарственная терапия, при данной распространенности процесса роль хирургического вмешательства пока не определена. В литературе мы встретили единичные сообщения о метастазэктомии при РМП на этапах комбинированного лечения.

Описание клинического случая. Представлен случай успешного лечения метастатического РМП, когда применялись хирургические, лучевые, химиотерапевтические методы лечения. В настоящее время наблюдается ремиссия заболевания. **Заключение.** Данные зарубежной литературы и наш пример показывают, что удаление метастазов у пациентов с распространенным уротелиальным раком технически осуществимо и может быть безопасно выполнено. Метастазэктомия может положительно влиять на выживаемость. Однако она остается предметом клинических исследований и должна предлагаться только при ограниченной распространенности процесса и хорошем ответе на системную терапию.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, хирургическое лечение, метастазэктомия, циторедукция.

CLINICAL CASE OF MULTIMODALITY TREATMENT OF METASTATIC BLADDER CANCER

A.V. Lykov^{1,2}, V.G. Znobishchev², I.B. Popov², A.A. Keln^{1,2}

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia¹

54, Odesskaya St., Tyumen-625023, Russia¹

Joint-stock company Medical unit «Neftyanik», Tyumen, Russia²

12, Schiller St., Tyumen-625048, Russia²

Abstract

Background. Bladder cancer is one of the most common cancers. Non-muscle-invasive bladder cancer is characterized by the high frequency of recurrence after radical treatment (up to 50–60 %), and muscle-invasive bladder cancer has a lower recurrence rate (30 %). Primary metastatic bladder cancer (BC) is detected in 10–15 % of cases. Transurethral resection of the bladder is the main treatment modality for non-muscle-invasive BC. For muscle-invasive BC, radical cystectomy is the curative treatment of choice. Chemotherapy is used for the treatment of metastatic BC. The role of surgery for metastatic BC has not yet been determined. There are only a few reports regarding multimodality treatment including metastasectomy for metastatic BC.

Case description. We present a clinical case of successful treatment of metastatic BC, we used surgery, radiotherapy, chemotherapy and X-ray endovascular technologies. The patient is alive with no evidence of disease. **Conclusion.** Our findings are consistent with other reports which indicate that the removal of metastases in patients with advanced urothelial carcinoma is technically feasible and can be safely performed. Metastasectomy can have a positive effect on survival. However, metastasectomy remains the subject of clinical studies, and should be recommended only for patients a good response to systemic therapy.

Key words: bladder cancer, urothelial cancer, surgical treatment, metastasectomy, cytoreduction, clinical case.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – тяжелое инвалидизирующее заболевание, для которого не разработано системы активного выявления, имеет большую склонность к рецидивированию и прогрессированию [1]. Для локального контроля поверхностных опухолей применяются трансуретральные резекции мочевого пузыря, при мышечно-инвазивном РМП выполняется радикальная цистэктомия с различными вариантами деривации мочи [2, 3]. Примерно у половины пациентов, несмотря на радикальное лечение, заболевание прогрессирует. Местные рецидивы составляют порядка 30 %, в остальных случаях наблюдаются отдаленные метастазы. Около 10–15 % пациентов на момент установки диагноза уже имеют отдаленные метастазы [4].

Основным методом лечения метастатического РМП являются химиотерапевтические комбинации MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, карбоплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин), которые способствуют увеличению медианы общей выживаемости больных до 14,8 и 13,8 мес соответственно, при частоте ответа опухоли – 46–49 % [1, 5, 6]. Во второй линии терапии применяется препарат группы винкалкалоидов Винфлунин, показавший увеличение общей выживаемости в сравнении с поддерживающей терапией, – 6,9 и 4,3 мес соответственно [7]. Для лечения диссеминированного РМП перспективной выглядит иммунотерапия, показавшая значительную противоопухолевую активность, допустимые профили безопасности и длительный ответ [8–11].

Несмотря на значительный прогресс в лекарственной терапии, у большинства пациентов заболевание в дальнейшем будет прогрессировать. Стоит также отметить, что данные группы препаратов дороги и не всегда доступны. При этом ряд авторов сообщают о допустимости удаления отдаленных очагов в комбинации с системной терапией и возможным влиянии данной стратегии на выживаемость [12–20]. Представленный клинический случай показывает возможные способы контроля прогрессирующего метастатического РМП.

Описание клинического случая

Пациент Ш., 1960 г.р., наблюдается в Многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (ранее Тюменский областной онкологический диспансер) и Областном урологическом центре АО МСЧ «Нефтяник» с

2010 г. с диагнозом рак мочевого пузыря II стадия (pT2aNxM0).

В марте 2006 г. впервые заметил примесь крови в моче, которая самостоятельно купировалась. За медицинской помощью не обращался. В 2009 г., в связи с периодической макрогематурией направлен в Тюменский областной онкологический диспансер, где выполнена цистоскопия, обнаружена опухоль мочевого пузыря. Тогда от оперативного лечения больной отказался.

Спустя год обратился повторно. 16.08.10 выполнена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, при которой на правой стенке мочевого пузыря, в зоне устья имела экзифитная опухоль до 4–5 см в диаметре, рядом отсев до 1 см. Гистологическое заключение: низкодифференцированный веретенообразный вариант переходного-клеточного рака. При обследовании установлен диагноз; рак мочевого пузыря II (pT2aNxM0) стадии. Учитывая низкую степень дифференцировки и большой объем опухоли, на консилиуме решено провести 2 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) по схеме MVAC с последующей цистоскопической оценкой. Лечение перенес удовлетворительно. При контрольной цистоскопии, ТУР-биопсии мочевого пузыря признаков злокачественного роста не выявлено. Далее динамически наблюдался.

В августе 2011 г. и августе 2013 г. ТУР мочевого пузыря по поводу поверхностного рецидива. На контроле отметил жалобы на появление образования в правой паховой области, уплотнение правой ягодичной мышцы. На компьютерной томографии органов малого таза (КТ ОМТ) от 27.08.13 обнаружено образование ягодичной области справа, лимфаденопатия паховых лимфоузлов справа. 6.09.13 под внутривенным наркозом выполнена паховая лимфаденэктомия справа (лимфоузел до 3 см, черного цвета, плотный). Вторым этапом выполнена трепанобиопсия образования ягодичной области. Гистологическое заключение: метастаз переходного-клеточного рака. 18.09.13 обсужден на консилиуме, учитывая прогрессирующее заболевание, рекомендовано и проведено 4 курса ПХТ по схеме MVAC. При ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (3.02.14) участков патологического гиперметаболизма в органах и тканях за пределами мочевого пузыря, в пределах диапазона сканирования не отмечено. КТ ОМТ (3.02.14): состояние после ТУР мочевого пузыря, образование ягодичной области (организующаяся гематома). При КТ ОМТ (17.10.14) в мягких

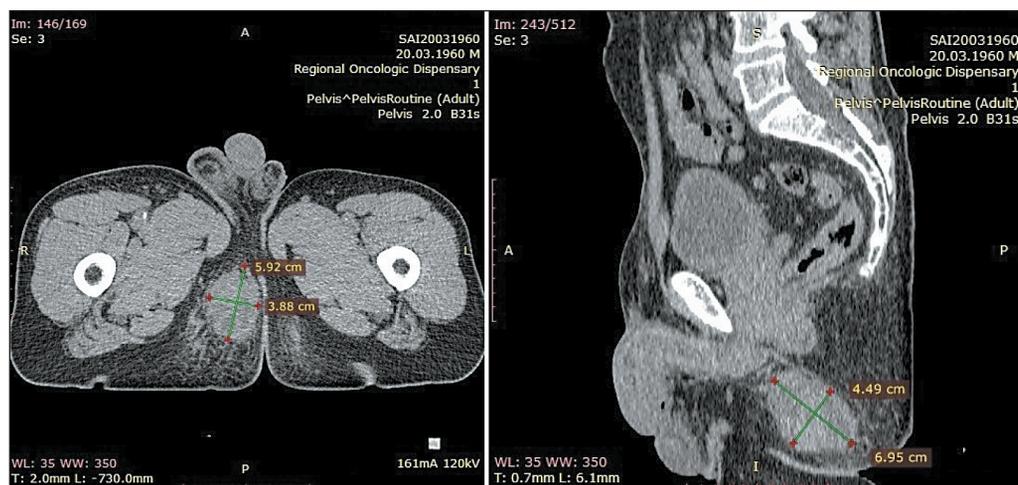


Рис. 1. КТ органов малого таза. Мякотканное образование до 6 см в ягодичной области справа

тканях ягодичной области справа образование не визуализируется.

В декабре 2014 г. выполнена ТУР мочевого пузыря по поводу поверхностного рецидива. Пациент обсужден на консилиуме, учитывая данные обследования, поражение паховых лимфоузлов справа и рецидивирующую форму рака мочевого пузыря, решено провести лучевое лечение. С марта по май 2015 г. проведена дистанционная гамма-терапия на мочевой пузырь, регионарные и паховые лимфоузлы, СОД 55,7 Гр в 2 этапа. Лечение перенес удовлетворительно.

В декабре 2016 г. на контрольном осмотре отметил уплотнение в правой ягодичной области. При КТ ОМТ в ягодичной области справа ближе к промежности определяется мягкотканное образование до 6 см с неровными контурами, неоднородное, окружающая клетчатка уплотнена, инфильтрирована (рис. 1). При обследовании дополнительных очагов не выявлено. 12.01.17 под эндотрахеальным наркозом выполнено иссечение образования. Опухоль до 6 см в диаметре бурого цвета с участками жидкостных включений плотно прилежит к седалищной кости и сращена с ягодичными мышцами, собственной капсулы не имеет. Гистологическое заключение: морфологическая картина может соответствовать метастазу уротелиального рака, образование удалено в пределах здоровых тканей.

Консилиумом в составе уролога, химиотерапевта и радиолога решено возобновить курсы системной терапии. С июня 2017 г. получил 1 курс интенсивной ПХТ и 4 курса химиотерапии с редукцией дозы цитостатика на 15 % по схеме M-VAC. Последний курс осложнился лейкопенией IV степени (лейкоциты – $0,4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенией IV степени (тромбоциты – $23 \times 10^9/\text{л}$), стоматитом. В сентябре 2017 г. с интервалом в 3 нед проведено 2 курса внутриартериальной ПХТ под рентген-эндоваскулярным контролем по схеме M-VAC с редукцией дозы цитостатика

на 30 %. Достигнута стабилизация опухолевого процесса.

При контрольной цистоскопии (20.08.18) выявлена рецидивная опухоль в мочевом пузыре, выполнена ТУР мочевого пузыря (экзофитная опухоль на узком основании до 2 см). Гистологическое заключение: морфологическая картина папиллярной уротелиальной опухоли низкой степени злокачественности. Достоверных признаков злокачественного роста нет. При обследовании по остальным системам без признаков прогрессирования. В настоящее время пациент продолжает динамическое наблюдение. Жалоб, в том числе со стороны органов мочеполовой системы, не предъявляет.

Обсуждение

Впервые о результатах хирургического удаления одиночных метастазов уротелиального рака в легкие у 6 пациентов сообщили Cowles et al. [17]. Медиана общей выживаемости составила 5 лет, при медиане среди всех пациентов с метастазами РМП – 3 мес. Авторы подчеркивают важность индивидуального подхода в лечении данной группы пациентов.

В клинике MD Anderson проследили результаты лечения 31 пациента с диссеминированным РМП, которым были удалены очаги в легких в 24 (77 %), отдаленные лимфатические узлы – в 4 (13 %), в головном мозге – в 2 (7 %), в подкожной жировой клетчатке – в 1 (3 %) случае [18]. Полная циторедукция была достигнута у 30 (97 %) пациентов. Медиана выживаемости от времени выявления метастазов и от даты резекции составила 31 и 23 мес соответственно. Общая выживаемость в течение 5 лет после метастазэктомии составила 33 %.

J. Lehmann et al. представили ретроспективный анализ наблюдения 44 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, которые прошли полную резекцию всех обнаруживаемых метастазов. Метастатические очаги по локализации: забрю-

шинные лимфатические узлы (56,8 %), отдаленные лимфатические узлы (11,3 %), легкие (18,2 %), кости (4,5 %), надпочечники (2,3 %), мозг (2,3 %), тонкая кишка (2,3 %) и кожа (2,3 %). Медиана выживаемости от времени выявления метастазов и от даты резекции составила 35 и 27 мес соответственно. Общая выживаемость в течение 5 лет после метастазэктомии для всей когорты больных составила 28 % [19].

Т. Nakagawa et al. [20] сообщали об опыте лечения 37 подобных больных, которым чаще удалялись легочные метастазы и лимфатические узлы. Медиана выживаемости составила 35,4 мес от времени обнаружения метастазов и 34,3 мес от даты паллиативной операции. Пятилетняя раково-специфическая выживаемость составила 39,7 %. Авторы делают вывод, что оперативное

лечение может улучшить выживаемость у некоторых пациентов. Время от первичной операции до обнаружения метастазов более чем 15 мес, отсутствие симптомов рецидива, а также уровень С-реактивного белка менее 0,5 мг/дл были ассоциированы с лучшей выживаемостью.

Таким образом, можно сделать вывод, что не только лекарственное лечение, но и активная хирургическая тактика может положительно влиять на выживаемость больных с диссеминированным РМП. Метастазэктомия при распространенном уротелиальном раке технически осуществима и может быть безопасно выполнена. Методика остается предметом клинических исследований и должна предлагаться при ограниченной распространенности процесса и хорошем ответе на системную терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации. 2018.* [Интернет]. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%2%a0-%20projects2018/rak-mochevogo-puzurya_pr2018.pdf (дата обращения: 5.02.2019). [Bladder cancer. Clinical recommendations. 2018. [Internet]. URL: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%2%a0-%20projects2018/rak-mochevogo-puzurya_pr2018.pdf (cited 5.02.2019). (in Russian)].
2. *Лыков А.В., Кельн А.А., Зырянов А.В., Пономарев А.В.* Проблемы хирургических осложнений радикальной цистэктомии: опыт одной клиники. Уральский медицинский журнал. 2017; (2): 109–113. [Lykov A.V., Kel'n A.A., Zyryanov A.V., Ponomarev A.V. Problems of surgical complications of radical cystectomy: experience one clinic. Ural medical journal. 2017; (2): 109–113. (in Russian)].
3. *Кельн А.А.* Анализ результатов радикального лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Университетская медицина Урала. 2016; 2(5): 27–29. [Kel'n A.A. Analysis of the results of radical treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Universitetskaya meditsina Urala. 2016; 2(5): 27–29. (in Russian)].
4. *Rosenberg J.E., Carroll P.R., Small E.J.* Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol. 2005 Jul; 174(1): 14–20. doi: 10.1097/01.ju.0000162039.38023.5f.
5. *Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer» EAU Guidelines, 2018* [Internet]. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic> (cited 5.02.2019).
6. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., Ricci S., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Zimmermann A., Arning M.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinorelbine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21): 4602–8. doi: 10.1200/JCO.2005.07.757.
7. *Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Daugaard G., Caty A., Carles J., Jagiello-Gruszfeld A., Karyakin O., Delgado F.M., Hurlteloup P., Winquist E., Morsli N., Salhi Y., Culine S., von der Maase H.* Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009 Sep 20; 27(27): 4454–61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
8. *Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Lortot Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014 Nov 27; 515(7528): 558–62. doi: 10.1038/nature13904.
9. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., Dawson N., O'Donnell P.H., Balmanoukian A., Loriot Y., Srinivas S., Retz M.M., Grivas P., Joseph R.W., Galsky M.D., Fleming M.T., Petrylak D.P., Perez-Gracia J.L., Burris H.A., Castellano D., Canil C., Bellmunt J., Bajorin D., Nickles D., Bourgon R., Frampton G.M., Cui N., Mariathasan S., Abidoye O., Fine G.D., Dreicer R.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7; 387(10031): 1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
10. *Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.I., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Pochlein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F.; KEYNOTE-045 Investigators.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16; 376(11): 1015–1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
11. *Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bracarda S., Arranz J.A., Pal S., Ohyama C., Sazi A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar; 18(3): 312–322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
12. *Iwamoto H., Izumi K., Shimura Y., Natsagdorj A., Maolake A., Takezawa Y., Nohara T., Shigehara K., Kadono Y., Mizokami A.* Metastectomy improves survival in patients with metastatic urothelial carcinoma. Anticancer Res. 2016 Oct; 36(10): 5557–5561. doi: 10.21873/anticancer.11140.
13. *Abe T., Matsumoto R., Shinohara N.* Role of surgical consolidation in metastatic urothelial carcinoma. Curr Opin Urol. 2016 Nov; 26(6): 573–80. doi: 10.1097/MOU.0000000000000329.
14. *Matsuguma H., Yoshino I., Ito H., Goya T., Matsui Y., Nakajima J., Ikeda N., Okumura S., Shiono S., Nomori H.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan.* Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? Ann Thorac Surg. 2011 Aug; 92(2): 449–53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.097.
15. *Patel V., Collazo Lorduy A., Stern A., Fahmy O., Pinotti R., Galsky M.D., Gakis G.* Survival after metastasectomy for metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Bladder Cancer. 2017 Apr 27; 3(2): 121–132. doi: 10.3233/BLC-170108.
16. *Abufaraj M., Dalbagni G., Daneshmand S., Horenblas S., Kamat A.M., Kanzaki R., Zlotta A.R., Shariat S.F.* The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2018 Apr; 73(4): 543–557. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.030.
17. *Cowles R.S., Johnson D.E., McMurtrey M.J.* Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. Urology. 1982 Oct; 20(4): 390–2.
18. *Siefker-Radtke A.O., Walsh G.L., Pisters L.L., Shen Y., Swanson D.A., Logothetis C.J., Millikan R.E.* Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol. 2004; 171: 145–148. doi: 10.1097/01.ju.0000099823.60465.e6.
19. *Lehmann J., Suttman H., Albers P., Volkmer B., Gschwend J.E., Fechner G., Spahn M., Heidenreich A., Odenthal A., Seif C., Nürnberg N., Wülfing C., Greb C., Kälble T., Grimm M.O., Fieseler C.F., Krege S., Retz M., Schulte-Baukloh H., Gerber M., Hack M., Kamradt J., Stöckle M.* Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol. 2009 Jun; 55(6): 1293–9. doi: 10.1016/j.eururo.2008.11.039.
20. *Nakagawa T., Taguchi S., Kanatani A., Kawai T., Ikeda M., Urakami S., Matsumoto A., Komemushi Y., Miyakawa J., Yamada D., Suzuki M., Enomoto Y., Nishimatsu H., Kondo Y., Nagase Y., Hirano Y., Okaneya T., Tanaka Y., Miyazaki H., Fujimura T., Fukuhara H., Kume H., Igawa Y., Homma Y.* Oncologic Outcome of Metastasectomy for Urothelial Carcinoma: Who Is the Best Candidate? Ann Surg Oncol. 2017 Sep; 24(9): 2794–2800.

Поступила/Received 05.02.19
Принята в печать/Accepted 09.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лыков Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень, Россия). E-mail: lykov_av@mail.ru. SPIN-код: 2108-9194. AuthorID (РИНЦ): 371843. ORCID: 0000-0002-1671-1195.

Знобищев Вячеслав Геннадьевич, врач-уролог отделения онкологии, АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень, Россия). SPIN-код: 4204-4073. AuthorID (РИНЦ): 1018611. ORCID: 0000-0002-9240-3792.

Попов Иван Борисович, кандидат медицинских наук, генеральный директор-главный врач, АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень, Россия). AuthorID (РИНЦ): 744820.

Кельн Артём Александрович, ассистент кафедры онкологии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-уролог отделения онкологии АО МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень, Россия). SPIN-код: 9633-0276. AuthorID (РИНЦ): 971115. ORCID: 0000-0002-5071-0604.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Lykov, MD, PhD, Assistant Professor of Oncology with a course of urology at the Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia; Head of the Regional Urological Center of the Joint-stock company Medical unit «Neftyanik» (Tyumen, Russia). ORCID: 0000-0002-1671-1195.

Vyacheslav G. Znobishchev, MD, Physician of Oncourology Department Joint-stock company Medical unit «Neftyanik» (Tyumen, Russia). E-mail: unksent@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9240-3792.

Ivan B. Popov, MD, PhD, Director of Joint-stock company Medical unit «Neftyanik» (Tyumen, Russia).

Artyom A. Keln, MD, Assistant of Oncology with a course of urology at the Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia; Physician of Oncourology Department Joint-stock company Medical unit «Neftyanik» (Tyumen, Russia). ORCID: 0000-0002-5071-0604.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СОДЕРЖАНИЕ «СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» ЗА 2019 ГОД CONTENTS OF SIBERIAN JOURNAL ON ONCOLOGY FOR 2019

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Голева О.П., Тасова З.Б., Прудникова О.П.* Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Омской области. № 5. С. 12–17.
2. *Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н.* Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. № 6. С. 5–11.
3. *Мерабишвили В.М.* Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований. № 4. С. 5–12.
4. *Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В.* Сравнение данных государственной онкологической статистики и ракового регистра России. № 5. С. 5–11.
5. *Рыков М.Ю.* Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Сибирском федеральном округе. № 1. С. 5–12.
6. *Рыков М.Ю.* Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. № 2. С. 5–14.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

7. *Амосова В.А., Петровский А.В., Черных М.В., Коваленко Е.И., Фролова М.А., Валиев Р.К., Нечушкин М.И., Кирсанов В.Ю., Высоцкая И.В., Автомонов Д.Е.* Лечение большой раком молочной железы с метастазами в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы. Клинический случай и обзор литературы. № 6. С. 31–38.
8. *Бусько Е.А., Семглазов В.В., Мищенко А.В., Шишова А.С., Смирнова В.О., Костромин Е.В., Черная А.В., Артемьева А.С., Криворотко П.В.* Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной железы. № 6. С. 12–19.
9. *Бывальцев В.А., Степанов И.А.* Особенности и факторы риска рецидивирования интрадуральных опухолей спинного мозга. № 1. С. 21–29.
10. *Васильев Н.В., Полетаева С.В., Табакаев С.А., Тюкалов Ю.И., Перельмутер В.М.* Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза. № 5. С. 29–37.
11. *Генс Г.П., Олейникова И.Н., Сирота Н.А., Моисеева Н.И., Шишкина В.Е., Киркин В.В.* Влияние дистресса на неопластический процесс у больных раком яичников. № 2. С. 22–27.
12. *Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Рагулин Ю.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Котухов И.И., Букиа А.Ю.* Нетрадиционные режимы фракционирования в лечении неоперабельного рака легкого. № 4. С. 21–26.
13. *Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева А.И., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Хмаладзе Е.Н.* Нозокомиальные инфекции, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в онкологической клинике. № 1. С. 36–42.
14. *Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Багирова Н.С.,*

Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Шек Е.А., Скленова Е.Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных. № 3. С. 26–33.

15. *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., Скленова Е.Ю.* Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas Aeruginosa*, в онкологической клинике. № 2. С. 28–34.

16. *Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Добнер С.Ю.* Отдаленные результаты интраоперационной лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого. № 3. С. 14–19.

17. *Зуков Р.А., Боброва О.П., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ершова Е.А.* Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. № 4. С. 27–33.

18. *Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В.* Клинические варианты метаболического синдрома больных раком эндометрия. № 5. С. 38–44.

19. *Лежнев Д.А., Васильев А.Ю., Егорова Е.А., Смысленова М.В., Трутень В.П., Петровская В.В., Громов А.И., Косташи О.В., Кабин Ю.В., Капустин В.В.* Исследование периферических лимфатических узлов при онкологических заболеваниях головы и шеи с использованием эластографии сдвиговой волной. № 3. С. 5–13.

20. *Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Стриканова И.А., Джабраилова С.О., Лепилина О.Г., Борышева Н.Б., Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы высокого риска. Анализ осложнений лечения. № 2. С. 15–21.

21. *Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Проценко С.А., Балдуева И.А.* Использование систем RECIST 1.1 и irRC для оценки ответа на терапию ипелимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. № 4. С. 13–20.

22. *Рагулин Ю.А., Афонин Г.В., Бекетов Е.Е., Усачев В.С., Капиус В.Н., Смоленов Е.И., Пригородов А.А., Каплан М.А., Гулидов И.А., Гамаюнов С.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Анализ качества жизни больных неоперабельным раком легкого, получающих лучевую и фотодинамическую терапию. № 6. С. 28–30.

23. *Расулов Р.И., Земко М.В., Шелехов А.В., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И.* Осложнения на этапе неoadьювантной терапии рака головки поджелудочной железы. № 3. С. 20–25.

24. *Расулов Р.И., Юдин А.А., Сонголов Г.И.* Метастатическое поражение печени при колоректальном раке у ранее радикально леченых больных. № 1. С. 30–35.

25. *Хакимова Г.Г., Черкасова Ж.Р., Цуркан С.А., Федчиков Г.А., Суганов Н.В., Горбунова В.А.* Пилотное клиническое исследование по мониторингу эффективности химиотерапии злокачественных опухолей у пациентов с помощью маркера эпителиальных карцином СА-62. № 5. С. 18–28.

26. Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Родионов Е.О., Ефтеев Л.А., Миллер С.В., Ибрагимов М.К., Перминова Е.Е., Черемисина О.В., Фролова И.Г., Тузиков С.А., Литвяков Н.В. Экспрессия мРНК генов химиочувствительности как предиктор ответа на неoadьювантную химиотерапию при мелкоклеточном раке легкого. № 1. С. 13–20.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

27. Андреева О.Е., Сигин В.О., Стрельников В.В., Танас А.С., Щербаков А.М., Красильников М.А. Изменение профиля метилирования ДНК в тамоксифен-резистентных сублиниях клеток MCF-7. № 5. С. 45–53.

28. Бакина О.В., Первиков А.В., Глазкова Е.А., Сваровская Н.В., Ложкомоев А.С., Лернер М.И., Августинювич А.В. Новые магнитоуправляемые биметаллические «янус»-наночастицы Ag-Fe для современной противоопухолевой терапии. № 1. С. 65–70.

29. Боженко В.К., Троценко И.Д., Кудимнова Е.А., Варданян С.Г., Захаренко М.В., Солодкий В.А., Макарова М.В. Возможности типирования рака молочной железы с использованием методики ОТ-ПЦР. № 5. С. 61–67.

30. Борова Е.А., Антонец Д.В., Старостина Е.В., Карпенко Л.И., Жеравин А.А., Ильичев А.А., Бажан С.И. Способность искусственных антигенных конструкций, содержащих эпитопы белков, ассоциированных с меланомой, стимулировать цитотоксическую активность мононуклеарных клеток периферической крови в отношении клеток меланомы. № 1. С. 43–49.

31. Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А., Гольдберг В.Е. Фармакологическая коррекция патологических изменений у жизнеспособного потомства крыс, вызванных цитостатическим воздействием на стадии прогноза. № 1. С. 79–85.

32. Бывальцев В.А., Завьялов Е.Л., Каныгин В.В., Касатова А.И., Кичигин А.И., Разумов И.А., Сычева Т.В., Таскаев С.Ю. Цитопатические эффекты бор-нейтронозахватной терапии на ускорительном источнике эпителиальных нейтронов для культуры клеток глиобластомы человека. № 4. С. 34–42.

33. Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Небова Ю.А., Ларионова И.В., Черемисина О.В., Перельмутер В.М. Прогностическая значимость маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и морфологических характеристик плоскоклеточных карцином головы и шеи в развитии лимфогенных метастазов. № 6. С. 67–74.

34. Власова О.А., Борунова А.А., Сафина А., Сметанина И.В., Лесовая Е.А., Белицкий Г.А., Заботина Т.Н., Гурова К., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г. Активация сигнального пути интерферона-альфа ресвератролом, генистеином и кверцетином. № 1. С. 50–55.

35. Ганцев Ш.Х., Татунов М.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Мухамедьяров Р.Ш. Микрохирургические методы исследования патологии лимфатической системы *ex vivo* при раке молочной железы. № 3. С. 71–77.

36. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костяно 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. № 2. С. 35–43.

37. Дубовцева И.Ю., Аксененко М.Б., Рукиа Т.Г. Роль сиртуина 1 в регуляции клеток меланомы. № 6. С. 82–89.

38. Киреева Г.С., Беляева О.А., Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Губарева Е.А., Майдин М.А. Асцитная опухоль яичников у крыс – адекватная доклиническая модель канце-

роматоза для изучения интраперитонеального химиоперфузионного лечения. № 1. С. 71–78.

39. Лаврентьев С.Н., Аксененко М.Б., Аверчук А.С., Комина А.В., Палкина Н.В., Рукиа Т.Г. Повышение уровня экспрессии miR-204-5p в клетках меланомы под воздействием дакарбазина. № 3. С. 45–53.

40. Ложкомоев А.С., Бакина О.В., Фоменко А.Н., Августинювич А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Спирина Л.В., Тарасова А.С., Урмонов У.Б. Применение наноструктурных оксидов для направленного изменения pH микроокружения опухолевых клеток. № 3. С. 64–70.

41. Лыков А.П., Кабаков А.В., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Стрункин Д.Н., Суворцева М.А., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Опухоль-ассоциированные мезенхимные стволовые клетки при химически-индуцированном раке молочной железы у крыс Wistar. № 1. С. 56–64.

42. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М., Улитин А.Ю., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н., Ивлева А.Г. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. № 3. С. 34–44.

43. Мухаммадиев Рин.С., Мухаммадиев Рши.С., Бирюля В.В., Идиятов И.И., Набатов А.А., Глинушкин А.П., Валиуллин Л.Р. Оценка цитотоксичности трихотечена *fusarium sp.* на линию рака молочной железы *in vitro*. № 6. С. 90–95.

44. Рябая О.О., Прокофьева А.А., Хоченков Д.А., Акасов Р.А., Бузов С.В., Марквичева Е.А., Степанова Е.В. Роль эпителиально-мезенхимального перехода и аутофагии в противоопухолевом ответе клеточных линий меланомы на таргетное ингибирование MEK и mTOR киназ. № 3. С. 54–63.

45. Селякова М.С., Агеева Т.А., Савченко С.В. Взаимоотношение экспрессии металлопротеиназ и TIMP1 с выраженностью воспалительной инфильтрации в шейке матки у женщин разных возрастных групп при интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме. № 6. С. 50–56.

46. Сидоренко Ю.С., Кит О.И., Попов И.А., Шихлярва А.И., Росторгуев Э.Е., Тимошкина Н.Н., Гусарева М.А., Арапова Ю.Ю., Потемкин Д.С., Пушкин А.А., Стасов В.В. Влияние импульсных магнитных полей на экспрессию генов онкосупрессоров в эксперименте на культуре клеток глиобластомы человека T98G. № 6. С. 57–66.

47. Солодских С.А., Паневина А.В., Новикова А.Г., Дворецкая Ю.Д., Грязнова М.В., Старков А.А., Маслов А.Ю., Михайлов А.А., Хинопулос К., Попов В.Н. Интегральный анализ геномных и транскриптомных изменений при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме в российской популяции. № 6. С. 39–49.

48. Стуков А.Н., Вершинина С.Ф., Козьяин Н.А., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Латипова Д.Х., Иванцов А.О., Беспалов В.Г., Семёнов А.Л., Беляева О.А., Киреева Г.С., Александров В.А., Точильников Г.В., Васильева И.Н., Майдин М.А., Тындык М.Л., Круглов С.С., Янус Г.А., Юрова М.Н. Изучение активности ломустина при перевиваемом HER2-положительном раке молочной железы у мышей линии FVB/N, трансгенных по HER2. № 5. С. 54–60.

49. Трещалина Е.М., Черкасова Ж.Р., Андреева Н.В., Лукашева Е.В., Бабаева Г., Клинский Е.Ю., Трещалин М.И., Цуркан С.А. Моделирование интернализации водорастворимых противоопухолевых цитостатиков в тонкой кишке экспресс-методом *ex vivo* с помощью хемиллюминесценции. № 6. С. 75–81.

50. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Горошинская И.А., Моисеенко Т.И., Назаралиева Н.А., Потемкин Д.С., Василь-

ченко Н.Г. Изучение поврежденности ДНК клеток культуры HeLa методом ДНК-комет при комбинированном воздействии ультразвуком и 5-фторурацилом. № 5. С. 68–73.

51. 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. № 2. С. 44–51.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

52. Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М., Козлов Н.А. Проблема выбора тактики лечения при продолженном росте псевдомиксомы брюшины. № 3. С. 78–83.

53. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Винникова В.Д. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг. № 4. С. 43–49.

54. Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш., Еникеев Р.Ф., Гордиев М.Г. Особенности лечения пациентов с нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы в зависимости от дифференцировки. № 5. С. 80–85.

55. Кит О.И., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солнцева А.А., Крохмаль Ю.Н. Способ лечения анального рака с переходом на кожу. № 3. С. 84–89.

56. Кочатков А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт. № 2. С. 52–57.

57. Курмуков И.А., Юнаев Г.С., Просвирнов А.А., Боровкова Н.Б., Кашия Ш.Р. Энцефалопатия и гиперлактатемия В-типа как осложнение лечения 5-фторурацилом. № 5. С. 74–79.

58. Максимова Н.А., Пржедецкий Ю.В., Хохлова О.В., Позднякова В.В., Ильченко М.Г., Максимова М.И. Ультразвуковое исследование при планировании операций по поводу меланомы кожи конечностей. № 1. С. 95–102.

59. Михайлова И.Н., Анурова О.А., Лушикова А.А., Цыганова И.В., Сендерович А.И., Кондратьева Т.Т., Демидов Л.В., Мазуренко Н.Н. Фенотипическая пластичность метастатической меланомы. № 1. С. 86–94.

60. Царьков П.В., Кочетков В.С., Ефетов С.К., Куценко 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. № 2. С. 58–64.

61. Чернусь Н.Ю., Сидоров С.В., Бабаянц Е.В., Красильников С.Э. Правовое обеспечение оказания паллиативной помощи онкологическим больным. № 2. С. 65–69.

ОБЗОРЫ

62. Баканова М.Л., Минаева В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н. Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого. № 2. С. 70–77.

63. Бондарь Л.Н., Таширева Л.А., Савенкова О.В., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Роль интратуморальных дендритных клеток в прогрессии плоскоклеточных карцином. № 5. С. 50–58.

64. Васильченко Н.Г., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Потемкин Д.С., Полуэктов С.И., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солдатова К.И., Максимов А.Ю., Кит О.И., Сидоренко Ю.С. Современные схемы лучевой терапии и биомаркеры радиорезистентности опухолевых клеток прямой кишки. № 6. С. 105–113.

65. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А. Асцит как предмет исследований при раке яичников. № 1. С. 116–123.

66. Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганические липосаркомы: современный взгляд на проблему. № 5. С. 86–96.

67. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. № 2. С. 102–108.

68. 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? № 2. С. 78–82.

69. Зубкова Ю.Н., Курмуков И.А., Обухова О.А., Кашия Ш.Р. Особенности психиатрического интервью с онкологическими больными. № 4. С. 85–91.

70. Каюкова Е.В. Возможность жидкостной биопсии в диагностике и мониторинге цервикального рака. № 2. С. 92–101.

71. Малинина Н.А., Мазурчик Н.В., Тарасова О.И., Огурцов П.П. Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? № 3. С. 90–96.

72. Олькина А.Ю., Петров А.С., Панайотти Л.Л., Ланков Т.С., Карачун А.М. Современный взгляд на оптимальные способы подготовки толстой кишки перед плановыми коло-ректальными операциями. № 3. С. 97–102.

73. Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В., Скоропад В.Ю., Костюк И.П., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д. Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса. № 6. С. 114–121.

74. Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Эберт М.А., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Левченко Е.В. Распространенный рак гортани: обзор литературы. № 5. С. 97–107.

75. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Ортабаева Д.Р., Маршуткина Н.В., Зикийходжаев А.Д., Каприн А.Д. ПСА и его изоформы в сыворотке крови женщин в норме и при патологических процессах в молочной железе. № 6. С. 96–104.

76. Трещалин М.И., Неборак Е.В., Трещалина Е.М. Перспективы поиска мультитаргетных ингибиторов топоизомераз с противоопухолевым действием. № 4. С. 59–66.

77. 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. № 2. С. 83–91.

78. Урмонов У.Б., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Черемисина О.В. Современные аспекты лечения рака пищевода. № 4. С. 78–84.

79. Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Долгушин Б.И. Лечение гилузной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. № 1. С. 103–115.

80. Чернов В.И., Гончарова Н.М., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синишкин И.Г., Брагина О.Д., Августиневич А.В., Гольдберг А.В., Ермоленко Р.В., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В. Применение ПЭТ/КТ в диагностике, стадировании и мониторинге колоректального рака. № 4. С. 67–77.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

81. Абдуллаев А.Г., Давыдов М.М., Козлов Н.А. Тактика ведения пациентов с псевдомиксомой брюшины при продолженном росте опухоли. Клиническое наблюдение. № 2. С. 109–114.

82. Адлейба С.Т., Когоня Л.М., Гуревич Л.Е., Сидоров А.В. Клинический опыт эффективного использования таргетной терапии у пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли. № 3. С. 109–113.

83. Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М., Ефтеев Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А. Саркома из фолликулярных дендритных клеток (клинический случай). № 6. С. 129–133.

84. Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В. Способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Клиническое наблюдение. № 4. С. 102–105.

85. Ефтеев Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Литвяков Н.В., Фролова И.Г. Персонализированный подход к адьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого на основании молекулярно-генетических маркеров химиочувствительности. № 5. С. 108–112.

86. Коростышевская А.М., Папуша Л.И., Савелов А.А. Врожденная медуллобластома: пре- и постнатальное МРТ наблюдение. № 6. С. 122–128.

87. Костромицкий Д.Н., Дроздов Е.С., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Подъяблонский А.С., Бондарь Л.Н., Тарасова А.С. Рак желудка с солитарным метастазом в яичко: редкий клинический случай. № 6. С. 134–139.

88. Лыков А.В., Знобищев В.Г., Попов И.Б., Кельн А.А. Клинический случай комплексного лечения метастатического рака мочевого пузыря. № 6. С. 140–143.

89. Мерзлякин Н.В., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Пишеничникова Е.А., Саруева А.П. Случай успешного криохирургического лечения злокачественной опухоли печени больших размеров. № 4. С. 112–115.

90. Павлов М.В., Пегов С.А., Орлова А.Г., Голубятников Г.Ю., Шкалова Л.В., Малинина П.А., Рыхтик П.И., Тур-

чин И.В., Масленникова А.В. Возможности оптической диффузионной спектроскопии в диагностике рака молочной железы (клинический случай). № 4. С. 92–101.

91. Хмелевская В.Н., Исаев П.А., Гунько И.В. Клинический случай успешного лечения больного раком пищевода IV стадии. Клиническое наблюдение. № 4. С. 106–111.

92. Цыганов М.М., Тарабановская Н.А., Дерюшева И.В., Ибрагимова М.К., Казанцева П.В., Певзнер А.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Ответ на неoadьювантную химиотерапию с включением препаратов платины у больной раком молочной железы с делецией гена *BRCA1* в опухоли. № 3. С. 103–108.

93. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Карпов А.А., Озерова Д.С. Солидно-псевдопапиллярная опухоль тела-хвоста поджелудочной железы у мужчины (клиническое наблюдение). № 5. С. 113–117.

ЮБИЛЕИ

94. К 70-летию со дня рождения профессора Д.З. Зикиряходжаева. № 2. С. 115–116.

95. Академик Юрий Сергеевич Сидоренко (к 80-летию со дня рождения). № 5. С. 118–119.

96. Академик Валерий Алексеевич Труфакин (к 80-летию со дня рождения). № 5. С. 119–120.

97. Академик Валерий Иванович Чиссов (к 80-летию со дня рождения). № 5. С. 122–123.

СОДЕРЖАНИЕ «СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» ЗА 2019 Г. № 6. С. 144–152.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2019 ГОДУ

THE LIST OF THE AUTHORS OF THE ARTICLE PUBLISHED IN 2019

- Абдуллаев А.Г. № 2. С. 109–114; № 3. С. 78–83; № 4. С. 102–105
- Августинович А.В. № 1. С. 65–70; № 3. С. 64–70; № 4. С. 67–77; № 4. С. 78–84
- Аверчук А.С. № 3. С. 45–53
- Автомонов Д.Е. № 6. С. 31–38
- Агеева Т.А. № 6. С. 50–58
- Агинова В.В. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Адлейба С.Т. № 3. С. 109–113
- Акасов Р.А. № 3. С. 54–63
- Аксененко М.Б. № 3. С. 45–53; № 6. С. 82–89
- Александров В.А. № 5. С. 54–60
- Алентов И.И. № 6. С. 96–104
- Амосова В.А. № 6. С. 31–38
- Ананина О.А. № 6. С. 5–11
- Андреева О.Е. № 5. С. 45–53
- Андропова Н.В. № 6. С. 25–81
- Анохина Е.М. № 4. С. 13–20
- Антонец Д.В. № 1. С. 43–49
- Анурова О.А. № 4. С. 86–94
- Арапова Ю.Ю. № 6. С. 57–66
- Артемяева А.С. № 6. С. 12–19
- Афанасьев С.Г. № 3. С. 64–70; № 4. С. 78–84; № 6. С. 134–139
- Афонин Г.В. № 6. С. 20–30
- Бабаева Г. № 6. С. 75–81
- Бабаянц Е.В. № 2. С. 65–69
- Багирова Н.С. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Бажан Н.С. № 1. С. 43–49
- Баканова М.Л. № 2. С. 70–77
- Бакина О.В. № 1. С. 65–70; № 3. С. 64–70
- Балдуева И.А. № 4. С. 13–20
- Бекетов Е.Е. № 6. С. 20–30
- Белицкий Г.А. № 1. С. 50–55
- Беляева О.А. № 1. С. 71–78; № 5. С. 54–60
- Беспалов В.Г. № 1. С. 71–78; № 5. С. 54–60
- Беспалов В.А. № 2. С. 15–21
- Бирюков В.В. № 6. С. 90–95
- Бирюля В.В. № 4. С. 27–33
- Боброва О.П. № 5. С. 61–67
- Боженко В.К. № 1. С. 56–64
- Бондаренко Н.А. № 4. С. 50–58; № 6. С. 67–74; № 6. С. 129–133; № 6. С. 134–139
- Бондарь Л.Н. № 1. С. 43–49
- Борова Е.А. № 4. С. 74–79
- Боровская Т.Г. № 1. С. 79–85
- Борунова А.А. № 1. С. 50–55
- Борышева Н.Б. № 2. С. 15–21
- Брагина О.Д. № 4. С. 67–77
- Букша А.Ю. № 4. С. 21–26
- Буров С.В. № 3. С. 54–63
- Бусько Е.А. № 6. С. 12–19
- Бутузова Д.В. № 4. С. 27–33
- Бывальцев В.А. № 1. С. 21–29; № 4. С. 34–42
- Бычков В.А. № 6. С. 67–74
- Валиев В.К. № 6. С. 31–38
- Валиуллин Л.Р. № 6. С. 90–96
- Варданян С.Г. № 5. С. 61–67
- Васильев А.Ю. № 3. С. 5–13
- Васильев Н.В. № 5. С. 29–37
- Васильева И.Н. № 5. С. 54–60
- Васильченко Н.Г. № 5. С. 68–73; № 6. С. 105–113
- Вафин И.А. № 2. С. 35–43
- Великая В.В. № 2. С. 44–51
- Величко С.А. № 2. С. 83–91
- Вержбицкая Н.Е. № 2. С. 35–43
- Вершинина С.Ф. № 5. С. 54–60
- Виллерт А.Б. № 1. С. 116–123
- Винникова В.Д. № 4. С. 43–49
- Власова О.А. № 1. С. 50–55
- Волков А.Ю. № 5. С. 86–96
- Волков Н.М. № 3. С. 34–44
- Высоцкая В.В. № 4. С. 67–77
- Высоцкая И.В. № 6. С. 31–38
- Вычужанина А.В. № 1. С. 89–85
- Гамаюнов С.В. № 6. С. 20–30; № 6. С. 114–121
- Ганцев К.Ш. № 3. С. 71–77
- Ганцев Ш.Х. № 3. С. 71–77
- Ганьшина И.П. № 2. С. 78–82
- Генс Г.П. № 2. С. 22–27
- Гервас П.В. № 2. С. 102–108
- Гильдеева Г.Н. № 4. С. 27–33
- Глазкова Е.А. № 1. С. 65–70
- Глинушкин А.П. № 6. С. 90–95
- Глушков А.Н. № 2. С. 35–43; № 2. С. 70–77
- Гоголин Д.В. № 4. С. 21–26
- Голева О.П. № 5. С. 12–17
- Голубятников Г.Ю. № 4. С. 92–101
- Гольдберг А.В. № 4. С. 67–77
- Гольдберг В.Е. № 1. С. 79–94; № 4. С. 67–77
- Гончарова Н.М. № 4. С. 67–77
- Горбунова В.А. № 5. С. 18–28
- Гордеева Л.А. № 2. С. 35–43
- Гордеева О.О. № 2. С. 78–82
- Гордиев М.Г. № 5. С. 80–85
- Горошинская И.А. № 5. С. 68–73
- Грецова О.П. № 5. С. 5–11
- Грибова О.В. № 2. С. 44–51
- Григорьев Е.Г. № 2. С. 83–91
- Григорьевская З.В. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Громов А.И. № 3. С. 5–13
- Грязнова М.В. № 6. С. 39–49
- Губарева Е.А. № 1. С. 71–78
- Гулидов И.А. № 4. С. 21–26; № 6. С. 20–30
- Гуменецкая Ю.Б. № 2. С. 15–21
- Гулько И.В. № 4. С. 106–111
- Гуревич Л.Е. № 3. С. 109–113
- Гурова К. № 1. С. 50–55
- Гусарева М.А. № 3. С. 84–89; № 6. С. 57–66; № 6. С. 105–113
- Давыдов М.М. № 2. С. 109–114; № 3. С. 78–83; № 4. С. 102–105
- Дворецкая Ю.Д. № 6. С. 39–49
- Демидов Л.В. № 1. С. 86–94
- Дерюшева И.В. № 1. С. 13–20; № 3. С. 103–108; № 5. С. 108–112
- Джабраилов С.О. № 2. С. 15–21
- Дмитриева А.И. № 1. С. 36–42; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Дмитриева Н.В. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Добнер С.Ю. № 3. С. 14–19
- Добродеев А.Ю. № 3. С. 14–19; № 3. С. 64–70; № 4. С. 78–84; № 6. С. 134–139
- Долгушин Б.И. № 1. С. 103–115
- Дорожкин А.Д. № 6. С. 114–121
- Дроздов Е.С. № 6. С. 134–139
- Дубовцева И.Ю. № 6. С. 82–89
- Дудникова Е.А. № 4. С. 67–77
- Дьякова С.А. № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
- Егорова Е.А. № 3. С. 5–13
- Еникеев Р.Ф. № 5. С. 80–85
- Ермоленко Р.В. № 4. С. 67–77
- Ершова Е.А. № 4. С. 27–33
- Ефетов С.К. № 2. С. 58–64
- Ефтеев Л.А. № 1. С. 13–20; № 5. С. 108–112; № 6. С. 129–133
- Жеравин А.А. № 1. С. 43–49
- Жуйкова Л.Д. № 6. С. 5–11

129. Жукова Л.Г. № 2. С. 78–82
130. Заботина Т.Н. № 1. С. 50–55
131. Завьялов А.А. № 3. С. 14–19
132. Завьялов Е.А. № 4. С. 34–42
133. Захаренко М.В. № 5. С. 61–67
134. Зельчан Р.В. № 4. С. 67–77
135. Земко М.В. № 3. С. 20–25
136. Зирияходжаев А.Д. № 6. С. 96–104
137. Знобичев В.Г. № 6. С. 140–143
138. Зубкова Ю.Н. № 4. С. 85–91
139. Зубринский К.Г. № 3. С. 20–25
140. Зуков Р.А. № 4. С. 27–33
141. Ибрагимова М.К. № 1. С. 13–20; № 3. С. 103–108
142. Иванов С.А. № 2. С. 15–21; № 6. С. 20–30; № 6. С. 114–121
143. Иванова А.А. № 1. С. 116–123
144. Иванова И.Н. № 4. С. 21–26
145. Иванцов А.О. № 5. С. 54–60
146. Идиятов И.И. № 6. С. 90–95
147. Иевлева А.Г. № 3. С. 34–44
148. Ильичев А.А. № 1. С. 43–49
149. Ильченко М.Г. № 1. С. 95–102
150. Имянитов Е.Н. № 3. С. 34–44
151. Исаев П.А. № 4. С. 106–111
152. Исянгулова А.З. № 5. С. 80–85
153. Кабаков А.В. № 1. С. 56–64
154. Кабин Ю.В. № 3. С. 5–13
155. Казаков О.В. № 1. С. 56–64
156. Казанцева П.В. № 3. С. 103–108
157. Калинин Т.А. № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
158. Каныгин В.В. № 4. С. 34–42
159. Капинус В.Н. № 6. С. 20–30
160. Каплан М.А. № 6. С. 20–30
161. Каприн А.Д. № 2. С. 15–21; № 6. С. 20–30; № 6. С. 96–104; № 6. С. 114–121
162. Капустин В.В. № 3. С. 5–13
163. Карачун А.М. № 3. С. 97–102
164. Карпенко Л.И. № 1. С. 43–49
165. Карпов А.А. № 5. С. 113–117
166. Карякин О.Б. № 2. С. 15–21
167. Касагова А.И. № 4. С. 34–42
168. Кашия Ш.Р. № 4. С. 85–91; № 5. С. 74–79
169. Каюкова Е.В. № 2. С. 92–101
170. Кельн А.А. № 6. С. 140–143
171. Кзыргалин Ш.Р. № 3. С. 71–77
172. Киреева Г.С. № 1. С. 71–78; № 5. С. 54–60
173. Киркин В.В. № 2. С. 22–27
174. Кирсанов В.Ю. № 6. С. 31–38
175. Кирсанов К.И. № 1. С. 50–55
176. Кит О.И. № 3. С. 84–89; № 6. С. 57–66; № 6. С. 105–113
177. Киценко Ю.Е. № 2. С. 58–64
178. Кичигин А.И. № 4. С. 34–42
179. Кишкина А.Ю. № 5. С. 38–44
180. Клинский Е.Ю. № 6. С. 75–81
181. Клочникова И.А. № 2. С. 28–34
182. Коваленко Е.И. № 6. С. 31–38
183. Когония Л.М. № 3. С. 109–113
184. Козлов Н.А. № 2. С. 109–114; № 3. С. 78–83
185. Козьявин Н.А. № 5. С. 54–60
186. Коломиец Л.А. № 1. С. 116–123; № 2. С. 83–91; № 5. С. 38–44
187. Колядина И.В. № 2. С. 78–82
188. Комина А.В. № 3. С. 45–53
189. Кондратьева Т.Т. № 1. С. 86–94
190. Коненков В.И. № 1. С. 56–64
191. Коростышевская А.М. № 6. С. 122–128
192. Косташ О.В. № 3. С. 5–13
193. Костромин Е.В. № 6. С. 12–19
194. Костромичский Д.Н. № 6. С. 134–139
195. Костюк И.П. № 6. С. 114–121
196. Костянюк М.В. № 2. С. 35–43
197. Котов М.А. № 5. С. 97–107
198. Котухов И.И. № 4. С. 21–26
199. Кочатков А.В. № 2. С. 52–57
200. Кочетков В.С. № 2. С. 58–64
201. Кошелева Н.Г. № 3. С. 84–89; № 6. С. 105–113
202. Красильников М.А. № 5. С. 45–53
203. Красильников С.Э. № 2. С. 65–69
204. Криворотко П.В. № 6. С. 12–19
205. Крохмаль Ю.Н. № 3. С. 84–89
206. Круглов С.С. № 5. С. 54–60
207. Кудинова Е.А. № 5. С. 61–67
208. Кудрявцев Д.Д. № 6. С. 114–121
209. Кулага Е.В. № 2. С. 28–34
210. Курмуков И.А. № 4. С. 85–91; № 5. С. 74–79
211. Курсова Л.В. № 4. С. 21–26
212. Кутилин Д.С. № 6. С. 105–113
213. Лаврентьев С.Н. № 3. С. 45–53
214. Ланков Т.С. № 3. С. 97–102
215. Ларионова И.В. № 6. С. 67–74
216. Латипова Д.Х. № 4. С. 13–20; № 5. С. 54–60
217. Левченко Е.В. № 5. С. 97–107
218. Лежнев Д.А. № 3. С. 5–13
219. Лепилина О.Г. № 2. С. 15–21
220. Лернер М.И. № 1. С. 65–70
221. Лесовая Е.А. № 1. С. 50–55
222. Лисин В.А. № 2. С. 44–51
223. Литвяков Н.В. № 1. С. 13–20; № 3. С. 103–108; № 5. С. 108–112
224. Ложкомоев А.С. № 1. С. 65–70; № 3. С. 64–70
225. Лукашева Е.В. № 6. С. 75–81
226. Лушникова А.А. № 1. С. 86–94
227. Лыков А.В. № 6. С. 140–143
228. Лыков А.П. № 1. С. 56–64
229. Любченко Л.Н. № 5. С. 86–96
230. Магарилл Ю.А. № 2. С. 35–43
231. Мазуренко Н.Н. № 1. С. 86–94
232. Мазурчик Н.В. № 3. С. 90–96
233. Майдин М.А. № 1. С. 71–78; № 5. С. 54–60
234. Макарова К.С. № 2. С. 15–21
235. Макарова М.В. № 5. С. 61–67
236. Максимов А.Ю. № 6. С. 105–113
237. Максимова М.И. № 1. С. 95–102
238. Максимова Н.А. № 1. С. 95–102
239. Малинина Н.А. № 3. С. 90–96
240. Малинина П.А. № 4. С. 92–101
241. Малихова О.А. № 4. С. 102–105
242. Мардынский Ю.С. № 4. С. 21–26
243. Марквичева Е.А. № 3. С. 54–63
244. Маршутина Н.В. № 6. С. 96–104
245. Маслов А.Ю. № 6. С. 39–49
246. Масленикова А.В. № 4. С. 92–101
247. Мацко Д.Е. № 3. С. 34–44
248. Мацко М.В. № 3. С. 34–44
249. Медведева А.А. № 4. С. 67–77
250. Медведева К.Е. № 4. С. 21–26
251. Мерабишвили В.М. № 4. С. 5–12
252. Мерзлякин Н.В. № 4. С. 112–115
253. Миллер С.В. № 1. С. 13–20; № 5. С. 108–112; № 6. С. 129–133
254. Минина В.И. № 2. С. 70–77
255. Митрофанов А.С. № 5. С. 97–107
256. Михайлов А.А. № 6. С. 39–49
257. Михайлова И.Н. № 1. С. 86–94
258. Мищенко А.В. № 6. С. 12–18
259. Моисеева Н.И. № 2. С. 22–27
260. Моисеенко В.М. № 3. С. 34–44
261. Моисеенко Т.И. № 5. С. 68–73
262. Молоков А.Ю. № 2. С. 102–108
263. Мун С.А. № 2. С. 35–43
264. Мухамедьяров Р.Ш. № 3. С. 71–77
265. Мухаммадиев Рин.С. № 6. С. 90–95
266. Мухаммадиев Риш.С. № 6. С. 90–95
267. Набатов А.А. № 6. С. 90–95
268. Назаралиева Н.А. № 5. С. 68–73
269. Небова Ю.А. № 6. С. 67–74
270. Неборак Е.В. № 4. С. 59–66
271. Неред С.Н. № 5. С. 86–96
272. Нехаева Т.Л. № 4. С. 13–20
273. Нечушкин М.И. № 6. С. 31–38
274. Новик А.В. № 4. С. 13–20
275. Новикова А.Г. № 6. С. 39–49
276. Обухов А.А. № 2. С. 15–21
277. Обухова О.А. № 4. С. 85–91
278. Огурцов П.П. № 3. С. 90–96

279. Одинцова И.Н. № 6. С. 5–11
 280. Озерова Д.С. № 5. С. 113–117
 281. Олейникова И.Н. № 2. С. 22–27
 282. Олькина А.Ю. № 3. С. 97–102
 283. Орлова А.Г. № 4. С. 92–101
 284. Ортабаева Д.Р. № 6. С. 96–104
285. Павлов М.В. № 4. С. 92–101
 286. Паклина О.В. № 5. С. 113–117
 287. Палкина Н.В. № 3. С. 45–53
 288. Панайотти Л.Л. № 3. С. 97–102
 289. Паневина А.С. № 6. С. 39–49
 290. Панферова Е.В. № 2. С. 102–108
 291. Папуша Л.И. № 6. С. 122–128
 292. Певзнер А.М. № 3. С. 103–108
 293. Пегов С.А. № 4. С. 92–101
 294. Первиков А.В. № 1. С. 65–70
 295. Перельмутер В.М. № 4. С. 50–58; № 5. С. 29–37; № 6. С. 67–74; № 6. С. 129–133
296. Перминова Е.Е. № 1. С. 13–20
 297. Петров А.С. № 3. С. 97–102
 298. Петров Л.Ю. № 4. С. 112–115
 299. Петрова Г.В. № 5. С. 5–11
 300. Петровская В.В. № 3. С. 5–13
 301. Петровский А.В. № 6. С. 31–38
 302. Петухова И.Н. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
303. Писарева Л.Ф. № 2. С. 102–108
 304. Повещенко А.Ф. Р № 1. С. 56–64
 305. Повещенко О.В. № 1. С. 56–64
 306. Подъяблонский А.С. № 6. С. 134–139
 307. Позднякова В.В. № 1. С. 95–102
 308. Поленок Е.Г. № 2. С. 35–43
 309. Полетаева С.В. № 5. С. 29–37
 310. Полуэктов С.И. № 6. С. 105–113
 311. Полуэктова М.В. № 1. С. 79–85
 312. Попов В.Н. № 6. С. 39–49
 313. Попов И.А. № 6. С. 157–66
 314. Попов И.Б. № 6. С. 140–143
 315. Попова Н.О. № 4. С. 67–77
 316. Потапов А.Л. № 6. С. 114–121
 317. Потемкин Д.С. № 5. С. 68–73; № 6. С. 57–66; № 6. С. 105–113
318. Пржедецкий Ю.В. № 1. С. 95–102
 319. Пригородов А.А. № 6. С. 20–30
 320. Прокофьева А.А. № 3. С. 54–63
 321. Просвирнов А.А. № 5. С. 74–79
 322. Проценко С.А. № 4. С. 13–20
 323. Прудникова О.П. № 5. С. 12–17
 324. Пушкин А.А. № 6. С. 57–66
 325. Пшеничникова Е.А. № 4. С. 112–115
326. Рагулин Ю.А. № 4. С. 21–26; № 6. С. 20–30
 327. Раджабова З.А.-Г. № 5. С. 97–107
 328. Раджабова М.А. № 5. С. 97–107
 329. Разумов И.А. № 3. С. 34–42
 330. Райгер Т.В. № 1. С. 56–64
 331. Расулов Р.И. № 1. С. 30–35; № 3. С. 20–25
 332. Родионов Е.О. № 1. С. 13–20; № 5. С. 108–112; № 6. С. 129–133
333. Розенко Л.Я. № 3. С. 84–89
 334. Росторгуев Э.Е. № 6. С. 57–66
 335. Рукша Т.Г. № 3. С. 45–53; № 6. С. 82–89
 336. Рыков М.Ю. № 1. С. 5–12; № 2. С. 5–14
 337. Рыхтик П.И. № 4. С. 92–101
 338. Рябая О.О. № 3. С. 54–63
339. Савелов А.А. № 6. С. 122–128
 340. Савенкова О.В. № 4. С. 50–58
 341. Савченко С.В. № 6. С. 50–56
 342. Савченко Я.А. № 2. С. 70–77
 343. Саруева А.П. № 4. С. 112–115
 344. Сафина А. № 1. С. 50–55
 345. Сваровская Н.В. № 1. С. 65–70
 346. Селякова Т.А. № 6. С. 50–56
 347. Семёнов А.Л. № 5. С. 54–60
 348. Семенова А.И. № 4. С. 13–20
 349. Семглазов В.В. № 6. С. 12–19
 350. Семглазова Т.Ю. № 5. С. 54–60
 351. Сендерович А.И. № 1. С. 86–94
 352. Сенчик К.Ю. № 1. С. 71–78
353. Сергеева Н.С. № 6. С. 96–104
 354. Сергеева О.Н. № 1. С. 103–105
 355. Сетдикова Г.Р. № 5. С. 113–117
 356. Сигин В.О. № 5. С. 45–53
 357. Сидоренко Ю.С. № 6. С. 57–66; № 6. С. 105–113
 358. Сидоров А.В. № 3. С. 109–113
 359. Сидоров С.В. № 2. С. 65–69
 360. Симолина Е.И. № 4. С. 67–77
 361. Синилкин И.Г. № 4. С. 67–77
 362. Сирота Н.А. № 2. С. 22–27
 363. Склеенова Е.Ю. № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33
 364. Скоропад В.Ю. № 6. С. 114–121
 365. Слонимская Е.М. № 3. С. 103–108
 366. Сметанина И.В. № 1. С. 50–55
 367. Смирнова В.О. № 6. С. 12–19
 368. Смоленев Е.И. № 6. С. 20–30
 369. Смысленова М.В. № 3. С. 5–13
 370. Соколова Е.Н. № 2. С. 28–34
 371. Солдатова К.С. № 6. С. 105–113
 372. Солнцева А.А. № 3. С. 84–89
 373. Солодкий В.А. № 5. С. 61–67
 374. Солодских С.А. № 6. С. 39–49
 375. Сонголов Г.И. № 1. С. 30–35; № 3. С. 20–25
 376. Спирина Л.В. № 3. С. 64–70
 377. Стамов В.И. № 2. С. 58–64
 378. Старинский В.В. № 5. С. 5–11
 379. Старков А.А. № 6. С. 39–49
 380. Старостина Е.В. № 1. С. 43–49
 381. Старцева Ж.А. № 2. С. 44–51
 382. Стасов В.В. № 6. С. 57–66
 383. Степанов И.А. № 1. С. 21–29
 384. Степанова Е.В. № 3. С. 54–63
 385. Стрельников В.В. № 5. С. 45–53
 386. Стриканова И.А. № 3. С. 15–21
 387. Стрункин Д.Н. № 1. С. 56–64
 388. Стуков А.Н. № 1. С. 71–78; № 5. С. 54–60
 389. Суганов Н.В. № 5. С. 18–28
 390. Сурикова Е.И. № 5. С. 68–73
 391. Суровцева М.А. № 1. С. 56–64
 392. Сычева Т.В. № 4. С. 34–42
393. Табакаев С.А. № 5. С. 29–37
 394. Тавобилов М.М. № 5. С. 113–117
 395. Танас А.С. № 5. С. 45–53
 396. Тарабановская Н.А. № 3. С. 103–108
 397. Тарасова А.С. № 3. С. 64–70; № 6. С. 134–139
 398. Тарасова О.И. № 3. С. 90–96
 399. Таскаев С.Ю. № 4. С. 34–42
 400. Тасова З.Б. № 5. С. 12–17
 401. Татунов М.А. № 3. С. 71–77
 402. Таширева Л.А. № 4. С. 50–58
 403. Терещенко И.В. № 1. С. 36–42; № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33; № 4. С. 43–49
404. Тимошкина Н.Н. № 6. С. 57–66; № 6. С. 105–113
 405. Титов В.А. № 2. С. 35–43
 406. Точильников Г.В. № 5. С. 54–60
 407. Трещалин М.И. № 4. С. 59–66; № 6. С. 75–81
 408. Трещалина Е.М. № 4. С. 59–66; № 6. С. 75–81
 409. Троценко И.Д. № 5. С. 61–67
 410. Трутень В.П. № 3. С. 5–13
 411. Трухачева Н.Г. № 2. С. 83–91
 412. Тузиков С.А. № 1. С. 13–20; № 3. С. 14–19; № 5. С. 108–112; № 6. С. 129–133
413. Турчин И.В. № 4. С. 92–101
 414. Тындык М.Л. № 5. С. 54–60
 415. Тюкалов Ю.И. № 5. С. 29–37
416. Улитин А.Ю. № 3. С. 34–44
 417. Урмонов У.Б. № 3. С. 64–70; № 4. С. 78–84
 418. Усачев В.С. № 6. С. 20–30
 419. Усова А.В. № 2. С. 83–91
420. Федчиков Г.А. № 5. С. 18–28
 421. Филатова Л.В. № 5. С. 54–60
 422. Фоменко А.Н. № 3. С. 64–70
 423. Францев Д.Ю. № 1. С. 13–20
 424. Франциянц Е.М. № 3. С. 84–89; № 5. С. 68–73
 425. Фролова И.Г. № 1. С. 13–20; № 2. С. 83–91; № 5. С. 108–112
 426. Фролова М.А. № 6. С. 31–38

427. Хакимова Г.Г. № 5. С. 18–28
428. Харлов Н.С. № 2. С. 52–57
429. Хасанов Р.Ш. № 5. С. 80–85
430. Хинопулос К. № 6. С. 39–49
431. Хмаладзе Е.Н. № 1. С. 36–42
432. Хмелевская В.Н. № 4. С. 106–111
433. Хохлова О.В. № 1. С. 95–102
434. Хоченков Д.А. № 3. С. 54–63
435. Царьков П.В. № 2. С. 58–64
436. Цуркан С.А. № 5. С. 18–28; № 6. С. 75–81
437. Цхай В.Ф. № 4. С. 112–1115
438. Цыганкова А.В. № 4. С. 102–105
439. Цыганов М.М. № 1. С. 13–20; № 3. С. 103–108; № 5. С. 108–112
440. Цыганова И.В. № 1. С. 86–94
441. Чердынцева Н.В. № 2. С. 102–108
442. Черемисина О.В. № 1. С. 13–20; № 4. С. 78–84; № 6. С. 67–74
443. Черкасова Ж.Р. № 5. С. 18–28; № 6. С. 75–81
444. Черная А.В. № 6. С. 12–19
445. Чернов В.И. № 4. С. 67–77
446. Чернущ Н.Ю. № 2. С. 65–69
447. Черных М.В. № 6. С. 31–38
448. Чойнзонов Е.Л. № 2. С. 44–51; № 4. С. 50–58; № 6. С. 5–11
449. Чуруксаева О.Н. № 2. С. 83–91
450. Шабунин А.В. № 5. С. 113–117
451. Шек Е.А. № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33
452. Шелехов А.В. № 3. С. 20–25
453. Шикина В.Е. № 2. С. 22–27
454. Шихлярова А.И. № 6. С. 57–66
455. Шишова А.С. № 6. С. 12–19
456. Шкалова Л.В. № 4. С. 92–101
457. Щемерова Ю.А. № 1. С. 79–85
458. Щербakov А.М. № 5. С. 45–53
459. Эберт М.А. № 5. С. 97–107
460. Эйдельштейн М.В. № 2. С. 28–34; № 3. С. 26–33
461. Юдин А.А. № 1. С. 30–35
462. Юнаев Г.С. № 5. С. 74–79
463. Юнусова Н.В. № 1. С. 116–123; № 5. С. 38–44
464. Юрова М.Н. № 5. С. 54–60
465. Якубовская М.Г. № 1. С. 50–55
466. Янус Г.А. № 5. С. 54–60
467. Яременко Е.В. № 4. С. 13–20



Дорогие друзья!

Завершается очередной год, 2019-й, провозжая который заключительным номером «Сибирского онкологического журнала», от имени редакции и себя лично хочу поблагодарить авторов, читателей, рецензентов за то, что мы были вместе, были единомышленниками. Оглядываясь назад, мы вспоминаем самые приятные моменты уходящего года, и для нашего журнала он отметился творческими достижениями и плодотворной работой.

За это время значительно возрос интерес к журналу со стороны авторов и читателей, многократно увеличился издательский портфель. Журнал высоко оценен международными экспертами и размещен на платформе БД EBSCO. В 2020-м году нам предстоит продолжить работу над дальнейшим продвижением журнала, и я надеюсь, что вместе мы сможем придать новый импульс его развитию.

Я искреннее желаю всем вам встретить Новый год в атмосфере семейного счастья и любви, с чувством удовлетворения за то, что удалось сделать в уходящем году, и приятного предвкушения того, что предстоит в следующем. Пусть 2020-й год принесет вам новые профессиональные достижения, творческие успехи и простые человеческие радости!

С наилучшими пожеланиями,
главный редактор,
академик РАН, профессор

Е.Л. Чойнзонов



Dear friends,

The 2019 is coming to an end. On behalf of all the editors of Siberian Journal of Oncology and myself, I would like to express my deepest appreciation to you, our valuable authors, reviewers and readers for your hard work, contributions, and interest. Together we have made SJO a better journal.

Looking back, we recall the most pleasant moments of the past year. For our Journal, the 2019 was marked by creative achievements and fruitful work. The interest to the journal from authors and readers has increased significantly, and the journal's impact factor has also improved. The journal is highly appreciated by international experts and is hosted on the EBSCO database platform. In 2020, we have to continue working on further promotion of the journal, and I hope that together we can give a new impetus to its development.

I sincerely wish you all to celebrate the New Year in an atmosphere of family happiness and love, with a sense of satisfaction for what you managed to do in the past year, and a pleasant anticipation of what lies ahead in the next.

May the year 2020 bring you new professional achievements and creative successes!

I look forward to our continued collaboration in 2020 and beyond.

Sincerely,
E.L. Choyazonov, Editor-in-Chief