

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 27.02.2020 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 18,25; усл. печ. л. 17,0; 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 19, № 1 2020

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

Заместители главного редактора:

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

Л.А. Ашрафян, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Л.М. Берштейн, *д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)*

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

В.В. Удуг, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

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

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

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

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

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

Ю. Кжышковска, *д.б.н., профессор (Германия)*

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

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

Дж. Ша, *MS MD, F.A.C.S. (США)*

А. Шаха, *профессор (Нью Йорк, США)*

А.Ю, *профессор (Тайвань)*

Founder of the Journal

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

Web-site: www.siboncoj.ru

The Journal is published with the support of the Russian Oncology Association

The Journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat Agency Catalogue is 46827

Address of the Editorial Office:

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

Editorial Board of Siberian Journal of Oncology

5, Kooperativny Street., 634009, Tomsk, Russia

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

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

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

AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru

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

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

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

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



Signed for publication: 27.02.2020
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. 19, № 1 2020

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

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

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

Executive Editors:

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

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

Editorial Board:

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

L.M. Bershtein, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

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

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

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

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

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка.....	5
Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Анпилогов С.В., Попов В.В., Баскаков Д.С. Комбинированный подход в хирургическом лечении рака эндометрия у больных с морбидным ожирением.	15
Киришин А.А., Бурмистров М.В. Реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях в хирургии рака легкого.	22
Пашков Д.В., Венина А.Р., Иванцов А.О., Янус Г.А., Раскин Г.А., Имянитов Е.Н., Кубрина С.Е., Микушина А.Д., Манихас Г.М., Пономарева Е.В., Дзидзава И.И., Иевлева А.Г. Рак толстой кишки с метастатическим течением: роль иммунодефицита и клинические особенности.	31
Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов.	40
Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Важенин И.А., Важенин А.В. Радикальная простатэктомия и роботизированная радиохирurgia: методы выбора лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы.	50
Грушина Т.И., Сидоров Д.Б. Обоснованность междисциплинарного подхода к лечению постмастэктомической лимфедемы.	57

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Вычужанина А.В., Григорьева В.А., Коллантай О.В., Камалова С.И. Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на мужскую репродуктивную функцию.	64
Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Нескубина И.В., Сурикова Е.И. Влияние хронической нейрогенной боли на локальное содержание половых гормонов и рецепторов в коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов с перевивной меланомой B16/F10.....	73
Кайдарова Д.Р., Смагулова К.К., Чичуа Н.А., Уколова Е.А., Курманкулова А.Ж., Ишкинин Е.И. Изучение взаимосвязи мутаций гена KRAS у больных колоректальным раком в зависимости от пола, возраста и расы в популяции Республики Казахстан.	82

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ:

Чанчикова Н.Г., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Медведева А.А. Использование позитронно-эмиссионной томографии для выявления отдаленных метастазов у больных раком молочной железы.	90
Медведников А.А., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Пленкин С.М., Попова Н.В., Захаров А.Г., Николаева Н.А., Радостев С.И., Литвинцев А.А. Отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций при средне- и нижнеампулярном раке прямой кишки: качество жизни и выживаемость пациентов.....	97
Тонеев Е.А., Базаров Д.В., Пикин О.В., Чарышкин А.Л., Мартынов А.А., Лисютин Р.И., Зулькарняев А.Ш., Анохина Е.П. Продлённый сброс воздуха после лобэктомии у больных раком легкого.	103

ОБЗОРЫ

Добнер С.Ю., Тузинов С.А., Агеева Т.С., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Синилкин И.Г., Добродеев А.Ю. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	111
Кит О.И., Геворкян Э.Ю., Сидоренко Ю.С., Вошедский В.И., Дженкова Е.А., Шапошников А.В., Сакун П.Г. Современные представления о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга.....	119

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Кононец П.В., Каннер Д.Ю., Чернолев А.И., Маркзицер Е.М., Ольшанская О.В. Лейомиосаркома пищевода.	126
Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Случаи диффузной В-крупноклеточной лимфомы с функционально значимыми интронными мутациями в гене TP53.	134
Пайчадзе А.А., Болотина Л.В., Карпенко Е.Ю., Устинова Т.В., Корниецкая А.Л., Каприн А.Д., Феденко А.А. Эффективность таргетной терапии ALK-позитивных опухолей на примере использования препарата кризотиниб у больного распространенным раком желудка.....	141

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Silantyev N.K., Agababyan T.A., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Phase 2 multicenter randomized clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer	5
Kaprin A.D., Novikova E.G., Anpilogov S.V., Popov V.V., Baskakov D.S. Combined approach to surgical treatment of endometrial cancer in patients with morbid obesity	15
Kirshin A.A., Burmistrov M.V. Pulmonary artery reconstruction in organ-preserving surgeries for lung cancer	22
Pashkov D.V., Venina A.R., Ivantsov A.O., Yanus G.A., Raskin G.A., Imyanitov E.N., Kubrina S.E., Mikushina A.D., Manikhas G.M., Ponomareva E.V., Dzidzava I.I., Iyevleva A.G. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: clinical features and the role of immunodeficiency	31
Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V. The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes	40
Kipriyanov E.A., Karnaukh P.A., Vazhenin I.A., Vazhenin A.V. Radical prostatectomy and robotic radiosurgery as treatment options for localized prostate cancer	50
Grushina T.I., Sidorov D.B. Interdisciplinary approach to the treatment of postmastectomy lymphedema	57

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Shchemerova Yu.A., Vychuzhanina A.V., Grigoreva V.A., Kollantay O.V., Kamalova S.I. In vitro assessment of long-term effects of cytotoxic drugs on male reproductive function	64
Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Surikova E.I. Influence of chronic neurogenic pain on local levels of sex hormones and receptors in skin, tumor and perifocal area in male mice with transplantable B 16/F10 melanoma	73
Kaidarova D.R., Smagulova K.K., Chichua N.A., Ukolova E.A., Kurmankulova A.Zh., Ishkinin E.I. Study of the relationship between KRAS gene mutations and gender, age and race in colorectal cancer patients residing in the Republic of Kazakhstan	82

PRACTICE OF ONCOLOGY

Chanchikova N.G., Karlova E.A., Savel'eva A.S., Silkina O.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Medvedeva A.A. Positron emission tomography for detection of distant metastases in patients with breast cancer	90
Medvednikov A.A., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Plenkin S.M., Popova N.V., Zakharov A.G., Nikolaeva N.A., Radostev S.I., Litvintsev A.A. Long-term outcomes of sphincter-sparing surgeries in mid- and lower ampullary rectal cancer: quality of life and survival of patients	97
Toneev E.A., Bazarov D.V., Pikin O.V., Charyshkin A.L., Martynov A.A., Lisyutin R.I., Zul'karnyaev A.Sh., Anokhina E.P. Prolonged air leak after lobectomy in lung cancer patients	103

REVIEWS

Dobner S.Yu., Tuzikov S.A., Ageeva T.S., Samtsov E.N., Dubakov A.V., Sinilkin I.G., Dobrodeev A.Yu. Preoperative and postoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease	111
Kit O.I., Gevorkian E.Yu., Sidorenko Yu.S., Voshedskiy V.I., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V., Sakun P.G. Modern ideas about the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs in the treatment of patients with brain metastases	119

CASE REPORTS

Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Kononets P.V., Kanner D.Yu., Chernolev A.I., Marksitser E.M., Olyshanskaya O.V. Esophageal leiomyosarcoma	126
Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maximov V.N. Cases of diffuse large b-cell lymphoma with functional intron mutations in the TP53 gene	134
Paichadze A.A., Bolotina L.V., Karpenko E.Y., Ustinova T.V., Kornietskaya A.L., Kaprin A.D., Fedenko A.A. Efficacy of target therapy with crizotinib in a patient with alk-positive advanced gastric cancer	141

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14

УДК: 616.33-006.6-089-08:615.28:615.849.1

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.

For citation: Skoropad V. Yu., Afanasyev S. G., Gamayunov S. V., Silantyev N. K., Agababyan T. A., Sokolov P. V., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Phase 2 multicenter randomized clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАΝДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2 ФАЗЫ: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2 И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад¹, С.Г. Афанасьев², С.В. Гамаюнов^{1,3}, Н.К. Силантьева¹,
Т.А. Агабабян¹, П.В. Соколов¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава, г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.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: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru²

АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии,

г. Чебоксары, Россия³

Россия, г. Чебоксары, 428003, ул. Федора Гладкова, 31³

Аннотация

Введение. Рак желудка остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом, занимая 5–6-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности как в мире, так и в Российской Федерации. Стандартом лечения больных местнораспространенным раком желудка является комбинированный метод – сочетание радикального хирургического вмешательства и периоперационной/адъювантной терапии. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба была разработана и изучена в рамках клинического исследования 2 фазы оригинальная методика комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией. Полученные результаты показали безопасность и высокую непосредственную эффективность метода. С целью объективизации полученных результатов в 2016–18 гг. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование. **Целью исследования** явилось изучение непосредственной эффективности и безопасности неoadъювантной химиолучевой терапии по критерию степени терапевтического патоморфоза, частоты и степени выраженности токсических реакций и послеоперационных осложнений. Дополнительными целями исследования были: оценка точности дооперационного стадирования рака желудка; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости. **Материал и методы.** В исследование включено 70 больных с равным распределением между группами. Преобладали мужчины; медиана возраста составила 62 года. Основным критерием включения больных в исследование

являлся морфологически подтвержденный рак желудка cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – IIA–IIIC стадии. Больным первой (исследуемой) группы проводилось лечение в составе неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин) с последующим хирургическим этапом лечения (гастрэктомия/субтотальная резекция желудка D2) и 4 циклами адъювантной химиотерапии. Больным второй (контрольной) группы выполнялось хирургическое лечение в том же объеме и 6 циклов адъювантной химиотерапии. **Результаты.** Наиболее часто опухоль локализовалась в средней и нижней третях желудка. Все опухоли имели строение аденокарциномы, преобладала низкая степень дифференцировки (47 больных). Ни у одного больного не было выявлено наличия отдаленных метастазов; преобладали IIB и III клинические стадии опухолевого процесса. Анализ соответствия клинической и патоморфологической стадий контрольной (хирургической) группы показал, что комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить стадию опухолевого процесса и сформировать контрольную группу соответственно основным критериям включения более чем у 90 % больных. Поскольку исследование носило рандомизированный характер, мы вправе экстраполировать данную закономерность и на исследуемую группу. Сравнение больных экспериментальной и контрольной групп показало, что они были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам. Различия между всеми параметрами являются статистически незначимыми ($p>0,05$), что позволяет проводить их сравнение.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, адъювантная химиотерапия, многоцентровое рандомизированное исследование.

PHASE 2 MULTICENTER RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

V.Yu. Skoropad¹, S.G. Afanasyev², S.V. Gamayunov^{1,3}, N.K. Silantyev¹,
T.A. Agababyan¹, P.V. Sokolov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹

A. Tsyb Medical Radiological Research Center branch of the National
Research Radiology Center of the Health Ministry of the Russian, Obninsk, Russia¹
4, Korolyeva Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia²
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia.
E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru²
Republic Clinical Cancer Center of the Chuvash Health Ministry, Cheboksary, Russia³
31, Fedora Gladkova Str., 428003-Cheboksary, Russia³

Abstract

Introduction. Stomach cancer remains one of the most common malignancies with an unfavorable prognosis. It is the 5-th most frequent cancer and the 3rd leading cause of cancer death worldwide and in Russia as well. Combined modality treatment including radical surgery and perioperative / adjuvant therapy is the current therapeutic strategy for locally advanced gastric cancer. New approaches to combined modality treatment including neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer were developed at A. Tsyb Medical Radiological Research Center (Obninsk, Russia) and tested in a phase 2 randomized clinical trial. The results obtained showed the safety and high efficiency of the method. To objectify the results, a multicenter randomized trial was initiated in 2016. **The main objective of the study** was to assess the immediate efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy using pathological response criteria and to evaluate the frequency/severity of toxic reactions and postoperative complications. Additional objectives of the study were to assess the accuracy of preoperative staging of gastric cancer; tumor regression grade of the primary tumor and regional lymph node metastases according to CT findings; treatment outcomes according to the criteria of frequency and time to recurrence/metastasis; 1-, 2-, and 3-year survival rates. **Material and Methods.** The study included 70 patients with equal distribution between the treatment groups. There were more males than women; the median age was 62 years. The main criterion for inclusion of patients into the study was morphologically confirmed gastric cancer of cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0, IIA–IIIC stages. Patients of the first (investigated) group were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (total dose of 46 Gy in 23 fractions and chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin) followed by surgery (gastrectomy/subtotal resection of the stomach with D2 lymph node dissection) and 4 cycles of adjuvant chemotherapy. Patients of the second (control) group underwent surgery (gastrectomy/subtotal resection of the stomach with D2 lymph

node dissection) followed by 6 cycles of adjuvant chemotherapy. **Results.** The tumor was localized in the middle and lower thirds of the stomach in most cases. There were mostly low-grade adenocarcinomas (47 patients). None of the patients showed the presence of distant metastases; 2B and 3 clinical tumor stages were mostly observed. The comparison of clinical and pathomorphological stages in the control (surgical) group showed that a comprehensive examination, including CT and laparoscopy, allowed the correct assessment of the tumor stage and formation of the control group according to the main inclusion criteria in more than 90 % of patients. Comparison of patients between the study and control groups showed that they were well balanced on the main prognostically important factors. The differences between all parameters were not statistically significant ($p>0.05$).

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemo-radiotherapy, D2 gastrectomy, adjuvant chemotherapy, multicenter randomized trial.

Введение

Рак желудка продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом. В 2018 г. рак желудка занимал 5-е место в структуре заболеваемости (5,7 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %) в мире [1]. В Российской Федерации в 2017 г. рак желудка занимал 6-е место среди ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости (6,0 %) и 2-е место (9,8 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака желудка за последние 10 лет несколько снизилась, однако до настоящего времени составляет около 50 % [2]. Стандартом лечения больных местнораспространенным раком желудка в настоящее время является сочетание радикального хирургического вмешательства и периперационной/адьювантной терапии [3]. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает применение химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме [4]. В ряде исследований в рамках 1–2-й фаз, а также единичных исследованиях 3-й фазы были продемонстрированы хорошая переносимость неoadьювантной терапии, отсутствие роста числа послеоперационных осложнений, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза, вплоть до полной морфологической регрессии опухоли [4–6]. Последнее, по данным ряда авторов, является независимым фактором благоприятного прогноза [5], что стимулирует продолжение исследований в данном направлении. В Российской Федерации опытом применения неoadьювантной химиолучевой терапии обладают единичные учреждения, безусловным лидером среди которых является МРНЦ им. А.Ф. Цыба, где была разработана и изучена в рамках клинического исследования 2-й фазы оригинальная методика комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка с неoadьювантной химиолучевой терапией. Полученные результаты показали безопасность и высокую непосредственную эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии [7]. С целью объективизации полученных результатов в 2016 г. было инициировано многоцентровое рандомизированное исследование [8].

Основными целями многоцентрового рандомизированного клинического исследования было изучение непосредственной эффективности и безопасности неoadьювантной химиолучевой терапии по критерию степени терапевтического патоморфоза; частоты и степени выраженности токсических реакций и послеоперационных осложнений. Дополнительными целями исследования были: оценка точности дооперационного стадирования рака желудка; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости.

Материал и методы

Основным критерием включения больных в исследование являлся морфологически подтвержденный рак желудка cT2–4N1–3, cT3–4N0–3; cM0 – IIA–IIIC стадии (UICC 7-е издание, 2009). Необходимо отметить, что после публикации в 2017 г. 8-го издания классификации TNM [9] в рамках исследования использовались классификации: cTNM, pTNM, ypTNM. Также критериями включения больных в исследование были: возраст от 18 до 75 лет; статус активности по ECOG ВОЗ 0–2; адекватные показатели кроветворения, функции почек и печени; отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний. Перед включением в исследование больные должны были подписать информированное согласие.

Критерии исключения больных: наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Су+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости); опухолевые осложнения, препятствующие проведению неoadьювантной терапии; наличие вторых злокачественных опухолей; гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам; нежелание больного продолжать участие в исследовании.

Больным первой (исследуемой) группы планировалось проведение лечения в составе неoadьювантной химиолучевой терапии (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне химиотерапии препаратами

капецитабин и оксалиплатин) с последующим хирургическим этапом лечения (гастрэктомия/ субтотальная резекция желудка D2) и 4 циклами адъювантной химиотерапии. Больным второй (контрольной) группы – выполнение хирургического лечения в том же объеме и 6 циклов адъювантной химиотерапии.

Дизайн исследования и основные параметры его проведения были подробно описаны нами ранее [8]. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его проведение было одобрено локальными этическими комитетами всех учреждений-соисполнителей. Протокол исследования был утвержден на за-

Таблица 1/Table 1

Распределение включенных в исследование больных по участвующим центрам
Distribution of patients by oncology centers

Центр/Oncology Center	Количество включенных больных/ Number of patients		
	Всего/Total	Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2
МРНЦ, Обнинск/ Medical Radiology Research Center (MRRC) Obninsk	47	22	25
НИИ онкологии, Томск/ Cancer Research Institute (CRI), Tomsk	11	5	6
РКОД, Чебоксары/ Republic Cancer Center (RCC), Cheboksary	12	8	4
Всего/Total	70	35	35

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологические показатели включенных в исследование больных
Clinical and morphological parameters of patients

Показатели/ Parameters	Количество больных/Number of patients			
	Всего/Total	МРНЦ, Обнинск/ MRRC Obninsk	НИИ онкологии, Томск/ CRI Tomsk	РКОД, Чебоксары/ RCC Cheboksary
Пол: м/ж/ Gender: male/female	48/22	29/18	10/1	9/3
Возраст, лет: min-max (Me)/Age, years	22–75 (62)	22–75 (62)	43–69 (61)	51–73 (66)
Статус ECOG: 0/1/2/ Status ECOG: 0/1/2	12/51/7	8/33/6	1/10/0	3/8/1
Локализация опухоли/Tumor localization				
Нижняя треть/Lower	17	11	2	4
Средняя треть/Middle	37	28	4	5
Верхняя треть/Upper	10	5	4	1
Тотальное поражение/Total lesion	6	3	1	2
Макроскопический тип роста/Macroscopic growth type				
Экзофитный/язвенный/Exophytic/ulcerative	14	9	2	3
Язвенно-инфильтративный /Ulcerative-infiltrative	42	29	7	6
Диффузно-инфильтративный/Ddiffuse-infiltrative	14	9	2	3
Степень дифференцировки опухоли/Tumor differentiation grade				
G1–2	22	12	5	5
G3	47 (16)	35 (13)	6 (0)	6 (3)
G4	1	0	0	1
Микроскопический тип роста/Microscopic tumor growth				
Кишечный/Intestinal	23	13	5	5
Диффузный/Diffuse	42	29	6	7
Смешанный/Mixed	5	5	0	0

седании Ученого совета МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

Набор больных в исследование был начат в январе 2016 г. и закончен в августе 2018 г. Применялась центральная рандомизация. Всего было включено 70 больных с равным распределением между группами (табл. 1). Как следует из представленных данных, 2/3 больных получили лечение в МРНЦ и 1/3 – в Томском НИИ онкологии и РКОД Чувашии.

В табл. 2 и 3 представлена характеристика включенных в исследование больных в зависимости от основных клинко-морфологических факторов в целом по группе и распределение по участвующим центрам. В исследовании преобладали мужчины; медиана возраста составила 62 года; статус ECOG наиболее часто был равен 1. В большинстве случаев опухоль была локализована в средней и нижней третях желудка. В зависимости от макроскопического типа роста преобладали язвенно-инфильтративные и диффузно-инфильтративные опухоли (56 больных). Все опухоли имели строение аденокарциномы, преобладала низкая степень дифференцировки (47 больных), в том числе перстневидно-клеточный рак – в 16 случаях. Чаше (42 больных) встречались опухоли диффузного типа (по классификации Lauren).

Клиническая категория Т у подавляющего числа больных была расценена как сТ3–сТ4а (66 боль-

ных). В 29 случаях данных за наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов выявлено не было, у 41 больного было диагностировано сN1–3а. Ни у одного больного не было выявлено отдаленных метастазов. Преобладали IIВ и III клинические стадии опухолевого процесса. Таким образом, все больные соответствовали критериям включения/исключения проводимого исследования.

Одной из основных проблем проведения неoadъювантной терапии у больных раком желудка является недостаточная точность дооперационной (клинической) диагностики и в связи с этим назначение терапии тем больным, которым она не показана. По данным различных авторов, чувствительность КТ в определении категории Т составляет 60–65 %, а категории N – 50–78 % [10, 11]. В МРНЦ в последние годы последовательно изучались симптомокомплексы распространенности рака желудка, позволившие повысить точность КТ-диагностики до 80 % и более [12]. В настоящем исследовании основными методами стадирования опухоли были СКТ и лапароскопия. Мы сравнили клиническую и патоморфологическую стадии (сTNM и pTNM) в контрольной группе, то есть у больных, которым непосредственно после обследования и рандомизации выполнялось хирургическое лечение (табл. 4). Анализ показал, что в 19 (54 %) случаях имело место полное совпадение категории сТ. Наибольшие сложности представляло разграничение категорий сТ3 и сТ4а. У 6 больных, клинически отнесенных к категории сТ4а, при

Таблица 3/Table 3

Распределение включенных в исследование больных по категориям сТ, сN, сМ и клинической стадии
Distribution of patients by categories сТ, сN, сМ, and clinical stage

Показатели/Parameters	Количество больных/Number of patients			
	Всего/Total	МРНЦ, Обнинск/ MRRC Obninsk	НИИ онкологии, Томск/ CRI Tomsk	РКОД, Чебоксары/ RCC Cheboksary
сТ				
2	1	0	1	0
3	41	30	8	3
4a	25	16	1	8
4b	3	1	1	1
сN				
0	29	19	4	6
1	20	13	4	3
2	19	14	3	2
3a	2	1	0	1
сМ				
0	70	47	11	12
Стадия				
IIA	1	0	1	0
IIB	28	19	3	6
III	39	27	7	5
IVA	2	1	0	1

морфологическом исследовании первичная опухоль соответствовала pT3; в 7 случаях наблюдалась обратная картина. Следует подчеркнуть, что эти случаи не выходили за рамки критериев включения в исследование. Только в 3 случаях имела место гипердиагностика: две опухоли, расцененные как cT3 и cT2, оказались pT2 и pT1b соответственно. В целом соответствие категории pT критериям включения имело место у 91 % больных. Точная клиническая диагностика категории N (разграничение категорий cN1/2/3) в связи с особенностями классификации является крайне сложной. Основной задачей в рамках данного исследования было разделение категорий N0 и N+. В 24 случаях (69 %) имело место полное совпадение клинической и морфологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов. Еще у 8 больных имела место гиподиагностика: опухоли, расцененные как cN0, при морфологическом исследовании оказались pN+. Только в 3 случаях (9 %) лимфатические узлы, клинически расцененные как cN+, при морфологическом исследовании оказались интактными. Также только в одном (3 %) случае в процессе

операции был обнаружен ограниченный канцероматоз брюшины в области прилегания опухоли к диафрагме, не выявленный при диагностической лапароскопии. Таким образом, комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить стадию опухолевого процесса и сформировать контрольную группу соответственно основным критериям включения более чем у 90 % больных (табл. 5). Поскольку исследование носило рандомизированный характер, мы вправе экстраполировать данную закономерность и на исследуемую группу.

В табл. 6 представлена сравнительная характеристика больных экспериментальной и контрольной групп, включенных в рандомизированное исследование в соответствии с основными клинкоморфологическими параметрами. Из представленных данных следует, что, несмотря на относительно небольшой объем выборки, группы были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам. Различия между всеми параметрами являются статистически не значимыми ($p > 0,05$), что позволяет проводить их сравнение.

Таблица 4/Table 4

Сравнение категорий cTNM и pTNM в хирургической группе (35 больных)
Comparison of cTNM and pTNM categories in surgical group (35 patients)

Категории T и N/Criteria T and N	Количество больных/Number of patients	
	Клиническая классификация (cTNM)/Clinical Classification (cTNM)	Морфологическая классификация (pTNM)/Morphological classification (pTNM)
T		
1b	0	1
2	1	2
3	19	16
4a	14	12
4b	1	4
N		
0	16	11
1	8	3
2	10	8
3a	1	11
3b	0	2
M		
0	35	34
1	0	1

Таблица 5/Table 5

Стадия опухоли по данным морфологического исследования в хирургической группе (35 больных)
Tumor stage according to morphological study in surgical group (35 patients)

Стадия/Stage	Количество больных/Number of patients
IB	2
IIA	6
IIB	6
IIIA	6
IIIB	10
IIIC	4
IV	1

Заключение

Сопоставление клинической и патоморфологической стадии больных контрольной (хирургической) группы показало, что комплексное обследование, включая СКТ и лапароскопию, позволило правильно оценить распространенность опухолевого процесса и сформировать исследуемую группу соответственно основным критериям

включения более чем у 90 % больных. Исследуемая и контрольная группы были хорошо сбалансированы по основным прогностически важным факторам (все различия между ними являются статистически не значимыми, $p > 0,05$), что позволяет проводить их сравнение. Ближайшие и отдаленные результаты исследования будут изложены в последующих публикациях.

Таблица 6/Table 6

Сравнительная характеристика больных экспериментальной и контрольной групп, включенных в рандомизированное исследование
Comparative characteristics of patients of the study and control groups included in the randomized study

Показатели/Parameters	Количество больных/Number of patients		
	1 группа (исследуемая)/ Group 1 (study group)	2 группа (контрольная)/ Group 2 (control)	Всего/ Total
Пол: м/ж/Gender: male/female	23/12	25/10	48/22
Возраст: min-max (Me)/Age	22–75 (61)	31–75 (63)	22–75 (62)
Статус ECOG (0/1/2)/ ECOG status (0/1/2)	6/25/4	6/26/3	12/51/7
Индекс массы тела min-max (Me)/ Body mass index min-max	19,5–37,7 (24)	17,9–45,3 (26)	17,9–45,3 (26,0)
Локализация опухоли/Tumor localization			
Нижняя треть/Lower	5	12	17
Средняя треть/Middle	19	18	37
Верхняя треть/Upper	6	4	10
Тотальное поражение/Total lesion	5	1	6
Макроскопический тип роста/Macroscopic tumor growth			
1–2	6	8	14
3	22	20	42
4	7	7	14
Степень дифференцировки опухоли/Differentiation grade			
G1–2	11	11	22
G3	24 (8)	23 (8)	47 (16)
G4	0	1	1
Микроскопический тип роста/Microscopic tumor growth			
1	14	9	23
2	19	23	42
3	2	3	5
cT			
2	0	1	1
3	22	19	41
4a	11	14	25
4b	2	1	3
cN			
0	13	16	29
1	12	18	20
2	9	10	19
3a	1	1	2
cM			
0	35	35	70
Стадия/Stage			
IIA	0	1	1
IIB	12	16	28
III	22	17	39
IVA	1	1	2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.: FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebisi V., Miller D., Zalcberg J., Boussiotis A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug; 24(8): 2252–2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
5. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R., Steccanella F., Turati L., Sgroi G., Barni S. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep; 43(9): 1607–1616. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
6. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hossers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol.* 2014 Aug; 112(2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
7. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(3): 20–27. [Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Anikina E.N., Polukotova M.V., Titova L.N. Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(3): 20–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.
8. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местно-распространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 2: 12–20. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Agababian T.A., Volkov M.Yu., Glushchenko S.A., Evdokimov L.V., Korchagina K.S., Mozerov S.A., Mikhaylova O.A., Popova N.O., Rukhadze G.O., Samtsov E.N., Safonova M.A., Sveklova A.A., Startseva Z.A., Titova L.N., Yakushina Z.K. Planning phase II multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 2: 12–20. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20.
9. Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Gershenwald J.E., Compton C.C., Hess K.R., Sullivan D.C., Jessup J.M., Brierley J.D., Gaspar L.E., Schilsky R.L., Balch C.M., Winchester D.P., Asare E.A., Madera M., Gress D.M., Meyer L.R. AJCC Cancer Staging Manual. Eight edition. Springer. 2017. 1032 p.
10. Jeong O., Jung M.R., Kang J.H., Ryu S.Y. Prognostic Performance of Preoperative Staging: Assessed by Using Multidetector Computed Tomography-Between the New Clinical Classification and the Pathological Classification in the Eighth American Joint Committee on Cancer Classification for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020 Feb; 27(2): 545–551. doi: 10.1245/s10434-019-07845-3.
11. Indrakumar A., Mandakulatur G.S., Banavara K.R. Role of staging laparoscopy in upstaging CT findings and influencing treatment decisions in gastric cancers. *Int J Res Med Sci.* 2016; 4: 5212–16. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20164182.
12. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 5: 5–13. [Silanteva N.K., Agababian T.A., Skoropad V.Yu., Grishina O.G. The role of computed tomography in patients with gastric cancer in radio-oncological hospital. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 5: 5–13. (in Russian)].

Поступила/Received 28.10.2019
Принята в печать/Accepted 10.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий абдоминальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

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.

Силантьева Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной томографии. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Соколов Павел Викторович, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, директор МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

ВКЛАД АВТОРОВ

Виталий Юрьевич Скоропад: главный исследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Гамаюнов Сергей Викторович: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Силантьева Наталья Константиновна: проведение СКТ, анализ данных СКТ, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Агабабян Татев Артаковна: проведение СКТ, анализ данных СКТ, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Соколов Павел Викторович: анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

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.

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.

Natalia K. Silanteva, MD, DSc, Head of the Department of Computer Tomography, 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).

Tatev A. Agababyan, MD, PhD, Radiologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Pavel V. Sokolov, 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).

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, DSc, 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.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: concept development, study design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Sergey V. Gamayunov: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Natalia K. Silanteva: analysis of CT data, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Tatev A. Agababyan: analysis of CT data, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Pavel V. Sokolov: data analysis and interpretation, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Andrey D. Kaprin: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Анпилогов С.В., Попов В.В., Баскаков Д.С. Комбинированный подход в хирургическом лечении рака эндометрия у больных с морбидным ожирением. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-15-21.

For citation: Kaprin A.D., Novikova E.G., Anpilogov S.V., Popov V.V., Baskakov D.S. Combined approach to surgical treatment of endometrial cancer in patients with morbid obesity. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-15-21.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

А.Д. Каприн¹, Е.Г. Новикова¹, С.В. Анпилогов¹, В.В. Попов², Д.С. Баскаков¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: ann0071@list.ru¹

БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Россия²

Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, 4²

Аннотация

Цель исследования – облегчение выполнения операций у больных с морбидным ожирением путем комбинации хирургических методов. **Материал и методы.** В гинекологических отделениях МНИОИ им. П.А. Герцена и Воронежского онкологического диспансера с января 2017 г. по декабрь 2018 г. выполнено 26 лапароскопических гистерэктомий по поводу рака эндометрия I стадии в комбинации с паникулэктомией на первом этапе. **Результаты.** Всем пациенткам была выполнена операция в запланированном объеме. Конверсий не было ни в одном случае. Не зарегистрировано интраоперационных эпизодов нестабильной гемодинамики, значимой гипоксемии или недопустимой гиперкапнии. Кровопотеря в среднем составила $236,4 \pm 114,8$ мл, продолжительность операции – $264,2 \pm 57,3$ мин, масса удаленного лоскута – $10,52 \pm 6,5$ кг, сроки госпитализации – $11,2 \pm 3,7$ койко-дня. Задержек с началом специального лечения (адъювантной лучевой терапии) не отмечалось. **Заключение.** Хирургическое лечение рака эндометрия встречается с существенными техническими трудностями у больных с морбидным ожирением. Выбор хирургического доступа в таких случаях может зависеть не от стадии и распространенности опухоли, а от конституциональных особенностей пациенток. Некоторые больные получают отказ от операции в различных клиниках и направляются на альтернативное лечение. Классический лапаротомный доступ, ввиду имеющейся коморбидности, сопряжен с высоким риском периоперационных осложнений, лапароскопические методики имеют технические ограничения, связанные, например, с длиной троакаров и рабочих инструментов. Наиболее безопасной признана роботехирургия, однако ввиду низкой доступности метод применяется лишь в крупных клинических центрах. Комбинированный подход в хирургическом лечении рака эндометрия у больных с морбидным ожирением позволяет провести максимально эффективное противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: рак эндометрия, лапароскопическая гистерэктомия, паникулэктомия, ожирение, тазовая лимфаденэктомия.

COMBINED APPROACH TO SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

A.D. Kaprin¹, E.G. Novikova¹, S.V. Anpilogov¹, V.V. Popov², D.S. Baskakov¹

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia¹

3, Botkinsky Proezd, 125284, Moscow, Russia. E-mail: ann0071@list.ru¹

Voronezh Cancer Center, Voronezh, Russia²

4, Vaycekhovskogo Street, 394036, Moscow, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to evaluate a combined approach to surgical treatment of patients with morbid obesity. **Material and Methods.** Between January 2017 and December 2018, 26 women with stage I endometrial cancer underwent laparoscopic hysterectomy in combination with panniculectomy. **Results.** No episodes of intraoperative hemodynamic instability, significant hypoxemia or hypercapnia were reported. The average blood loss was 236.4 ± 114.8 ml; surgery time: 264.2 ± 57.3 min; mass of the removed flap: 10.52 ± 6.5 kg; length of hospital stay: 11.2 ± 3.7 days. There was no delay in the start of adjuvant radiation therapy. **Conclusion.** Surgical treatment of endometrial cancer patients with morbid obesity presents significant technical challenges. The choice of surgical access in such cases may depend not on the stage and prevalence of the tumor, but on the constitutional characteristics of the patients. Sometimes surgeons can refuse to perform surgery for such patients and offer them an alternative treatment. Classical laparotomic access is associated with the maximum risk of perioperative complications. Laparoscopic techniques have technical limitations associated, for example, with the length of trocars and surgical instruments. Robotic surgery is considered generally safe, but due to its low availability, it is limited only to large clinical centers. The combined approach to surgical treatment of endometrial cancer patients with morbid obesity is the most effective surgical modality for these patients

Key words: endometrial cancer, laparoscopic hysterectomy, panniculectomy, obesity, pelvic lymphadenectomy.

Введение

В повседневной клинической практике часто приходится сталкиваться с пациентками, у которых лечение онкологической патологии встречается с трудностями, обусловленными сопутствующей соматической патологией. Наиболее ярким примером являются больные, страдающие раком эндометрия. Как известно, данное заболевание в большинстве случаев сопровождается обменными нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Рак эндометрия характеризуется относительно торпидным течением, что позволяет в полном объеме подготовиться к плановой операции, по возможности максимально компенсировать имеющуюся сопутствующую патологию. Однако избыточная масса тела остается проблемой для хирургического лечения данного заболевания. Классический вариант срединной лапаротомии сопряжен с высоким риском заживления раны передней брюшной стенки и другими серьезными послеоперационными осложнениями.

Один из альтернативных методов – гистерорезектоскопия и абляция эндометрия – не обладает достаточной радикальностью [1]. Снижение эффективности при инвазивном раке, а также отсутствие возможности контроля за состоянием полости матки ввиду формирования грубых синехий или ее облитерации не позволяют широко применять данную методику. Гистерорезектоскопия, вероятно, может рассматриваться только у функционально неоперабельных больных.

Лапароскопические методики в хирургическом лечении рака эндометрия в последнее время занимают лидирующие позиции, рассматриваются в качестве «золотого стандарта». Однако у больных с выраженным ожирением они имеют существенные технические ограничения. С одной стороны, толщина брюшной стенки у таких пациенток не позволяет использовать стандартные троакары, длиной 10,5 см. Применение удлиненных троакаров (15 см) усложняет манипуляции инструментами из-за массивности тканей передней брюшной

стенки. При этом в некоторых случаях длины даже специальных троакаров бывает недостаточно для проведения их в брюшную полость.

Другим фактором негативного влияния чрезмерной толщины жировой клетчатки на брюшной стенке являются трудности в наложении адекватного пневмоперитонеума при стандартном давлении 12 мм рт. ст. Под своим весом (5–20 кг) ткани передней брюшной стенки образуют значительное сопротивление увеличению объема брюшной полости. На фоне имеющегося висцерального ожирения создаются значительные технические трудности для визуализации зоны операции. Повышенное интраабдоминальное давление в сочетании с ожирением и положением Тренделенбурга также затрудняет осуществление адекватной ИВЛ во время операции. Нарастающее пиковое давление вдоха может привести к баротравме лёгких, а неадекватная искусственная вентиляция – к гипоксемии и дыхательному ацидозу [2, 3].

Особое внимание необходимо уделить гемодинамическим эффектам пневмоперитонеума и их важности с учётом коморбидности данного контингента больных. Известно, что происходит увеличение общего сосудистого сопротивления, а в ответ на уменьшение венозного возврата снижается сердечный выброс, что создаёт дополнительные трудности в обеспечении интраоперационной безопасности пациентки [4–6]. Таким образом, объективные сложности в лечении данной группы больных послужили причиной поиска новых способов оперативных вмешательств у больных раком эндометрия, страдающих выраженным абдоминальным ожирением [7, 8].

Идея объединения пластической хирургии с гинекологическими операциями известна достаточно давно. Впервые данная методика применена в 1994 г. J.A. Cosin et al. в 9 случаях. Авторами были отмечены преимущества такого лечебного подхода у тяжелой группы больных с морбидным ожирением, позволяющего избежать серьезных осложнений [9]. В литературе не так часто встре-

чаются описания подобных случаев, а количество больных в отдельно взятых публикациях не превышает 15 клинических наблюдений.

Таким образом, у данной группы пациенток предлагается выполнение симультанного хирургического вмешательства. На первом этапе проводится панникулэктомия, затем лапароскопическая гистерэктомия. За счет первичного иссечения массивного жирового лоскута удастся создать больший объем брюшной полости, что позволяет избежать чрезмерного положения Тренделенбурга, облегчает выполнение операции, снижая риски осложнений. Однако данный подход имеет и свои недостатки, обусловленные продолжительностью операции и длительностью заживления подкожной жировой клетчатки.

Материал и методы

В гинекологических отделениях МНИОИ им. П.А. Герцена и Воронежского онкологического диспансера с января 2017 г. по декабрь 2018 г. выполнено 26 лапароскопических гистерэктомий по поводу рака эндометрия I стадии, в комбинации с панникулэктомией на первом этапе.

Критерии включения больных в исследование: 1) клиническая стадия заболевания (по классификации FIGO 2009 г., TNM 7-е издание): IA стадия (T1aN0M0), IB стадия (T1bN0M0); 2) индекс массы тела (ИМТ) > 40, наличие абдоминального ожирения; 3) гистологические варианты: эндометриоидная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, аденоплоскоклеточный рак; 4) отсутствие распространения опухоли на шейку матки и признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным МРТ и УЗИ.

Основные характеристики больных представлены в табл. 1. Более половины пациенток (77 %) были с IA стадией. В 73,1 % наблюдений опухоль была представлена умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой.

После тщательной предоперационной подготовки, непосредственно перед хирургическим вмешательством проводилась разметка на коже живота (рис. 1). Пациентка укладывалась на операционном



Рис. 1. Разметка границы иссечения кожно-жирового лоскута
Fig. 1. Marking of the border of skin-fat flap excision

столе в стандартном положении как для лапароскопической гистерэктомии. На первом этапе проводилось иссечение кожно-жирового лоскута (рис. 2). Для изоляции клетчатки использовались большие салфетки с растворами антисептиков.

После удаления лоскута в стандартных точках устанавливались лапаропорты, длиной 10,5 см: 2 троакара, диаметром 11 мм; 2 троакара, диаметром 5 мм. Методика выполнения гистерэктомии и при необходимости лимфаденэктомии не имела существенных отличий. Для расширения операционного поля использовалось умеренное положение Тренделенбурга (до 30°) в сочетании с плечевыми упорами, предотвращающими диспозицию больного на операционном столе. После частичной мобилизации матки (коагуляция маточных труб, воронок-тазовых вязок и круглых связок матки) на всех операциях использовался маточный манипулятор Clermont-Ferrand Karl Storz (Германия). Матка извлекалась трансвагинально. Всем пациенткам устанавливался дренаж в малый таз.

В послеоперационном периоде в качестве антибиотикопрофилактики, как правило, использовались препараты широкого спектра действия в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры (например, цефалоспорины III поколения). Предпочтительной являлась ранняя активизация пациенток и питание. Обязательно выполнялось контрольное ультразвуковое исследование

Таблица 1/Table 1

Характеристики группы/Patient characteristics

Характеристика/ Patient characteristics	Количество больных/ Number of patients
Возраст, лет/Age, years	61,2 ± 8,3
ИМТ/Body mass index	48,2 ± 8,5
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	46 %
Гипертоническая болезнь/Hypertension	77 %
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки/Gastric and duodenal ulcers	27 %
Предшествующие операции/Previous surgeries	80,8 %

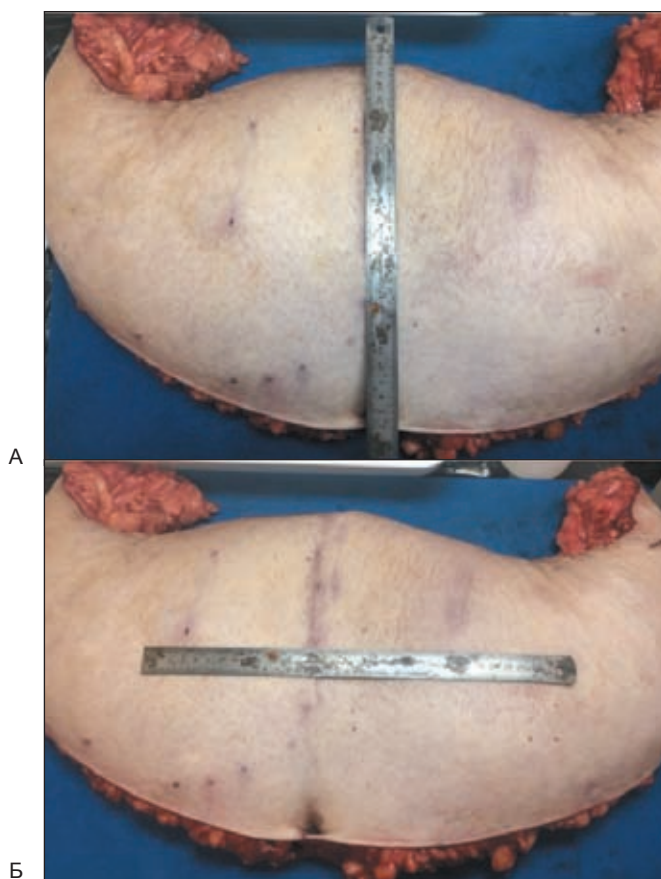


Рис. 2. Вид удаленного кожно-жирового лоскута (А, Б)
Fig. 2. View of the removed skin-fat flap (A, B)



Рис. 3. Вид удаленного кожно-жирового лоскута в ране
Fig. 3. The removed skin-fat flap in the wound

дование малого таза, послеоперационного шва и вен нижних конечностей.

Результаты

Всем пациенткам была выполнена операция в запланированном объеме. Конверсий не было ни в одном случае. Не зарегистрировано интраоперационных эпизодов нестабильности гемодинамики, значимой гипоксемии или недопустимой гиперкапнии. Задержек с началом специального лечения (адьювантной лучевой терапии) не отмечалось.

Учитывая двухэтапность операции, целесообразно рассмотреть основные хирургические показатели отдельно. При общей средней кровопотере и длительности операции $236,4 \pm 114,8$ мл и $264,2 \pm 57,3$ мин соответственно, лапароскопический этап характеризовался существенно меньшими данными показателями – $64,3 \pm 24,4$ мл и $92,8 \pm 18,9$ мин (табл. 2). Таким образом, общая кровопотеря и продолжительность вмешательства были выше, чем только при лапароскопической гистерэктомии.

Нами применялись 2 способа выполнения панникулэктомии: с помощью монополярной коагуляции и скальпелем. Полученные результаты продолжительности данного этапа имели обратную зависимость со средней кровопотерей. При использовании монополярной коагуляции удаление кожно-жирового лоскута проходило дольше ($292,5 \pm 35,1$ мин), чем скальпелем ($234,1 \pm 37,4$ мин). Увеличение продолжительности этапа за счет тщательности гемостаза приводило к уменьшению средней кровопотери на 21 %. В ходе подобных simultанных вмешательств не отмечено конверсий и интраоперационных осложнений.

Масса удаленного лоскута в среднем составила $10,52 \pm 6,5$ кг, что соответствовало менее 10 % от общей массы тела. Таким образом, данная манипуляция не могла привести к обменным нарушениям, связанным с одномоментным чрезмерным удалением жировой клетчатки.

На первых этапах нашей работы всем больным выполнялась панникулэктомия, затем лапароскопическая гистерэктомия. Учитывая выраженное морбидное ожирение, выполнение стадирующей лимфаденэктомии не предполагалось. Однако по мере освоения техники хирургического вмешательства при наличии показаний на основании оценки риска лимфогенного метастазирования объем операции расширялся до тазовой лимфодиссекции. В итоге, у 3 (11 %) пациенток была выполнена стадирующая тазовая лимфаденэктомия. Метастатического поражения лимфатических узлов при этом не выявлено. Около трети больных потребовалось проведение адьювантной лучевой терапии.

Длительность заживления послеоперационного шва превышала во всех случаях время нахождения в стационаре. Учитывая обширную раневую поверхность подкожной жировой клетчатки, у

большинства больных она составляла 4–6 нед, что требовало наблюдения у хирурга по месту жительства. Анализируя данные амбулаторного наблюдения, удельный вес сером после операции составил 84,6 %. Однако в большинстве случаев существенного клинического значения они не имели. У 5 больных отмечалось длительное заживление подкожной жировой клетчатки, превышающее 12 нед, с формированием рецидивирующих сером. Тщательная санация послеоперационной раны растворами антисептиков и ежедневные перевязки позволили консервативно купировать воспалительные явления. Серьезных гнойных осложнений отмечено не было. В соответствии с международной классификацией Clavien–Dindo лечение раневой инфекции рассматривается как I степень хирургических осложнений.

Таким образом, паникулэктомия позволяет выполнить лапароскопическую гистерэктомию при необходимости и стадирующую лимфаденэктомию с минимальным числом осложнений. Однако учитывая исходные конституциональные особенности больных, существенного косметического результата не достигается.

Обсуждение

Проблема лечения рака эндометрия у пациенток с выраженным абдоминальным ожирением не перестает быть актуальной. Ожирение может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, поскольку влияет на выбор плана лечения и осуществление его этапов [10]. Операции у таких больных и ведение послеоперационного периода сопряжены с повышенным риском осложнений.

Около 10 % женщин, страдающих начальным раком эндометрия, рассматриваются как условно неоперабельные. Больные неоднократно обращаются в различные учреждения, где получают отказ от операции и направляются на лучевую и гормональную терапию. При отсутствии альтернатив данный подход к лечению рассматривается как достаточно эффективный [11, 12].

Применение роботоассистированной хирургии у пациенток с выраженным ожирением является более предпочтительной методикой по сравнению с классической лапароскопией [13]. При этом в зарубежных исследованиях было показано значимое снижение продолжительности операции и частоты конверсий, большее количество удаляемых лимфатических узлов. Однако необходимость дорогостоящего оснащения клиники и подготовки квалифицированных специалистов ограничивает использование данной методики [14–16].

Степень тяжести осложнений после комбинированных с паникулэктомией операций ниже, чем при стандартной лапароскопии либо лапаротомии. Однако включение дополнительного этапа операции приводит к увеличению продолжительности хирургического вмешательства и кровопотери [17]. После паникулэктомии у больных с выраженным не только абдоминальным, но и висцеральным ожирением становится возможным выполнение полноценной тазовой лимфаденэктомии [18–20].

Предоставленная методика характеризовалась 20 % риском осложнений, которые на основании классификации Clavien–Dindo могут быть разделены на 5 степеней с увеличением по тяжести [21, 22]. Следует отметить, что в данной работе имела

Таблица 2/Table 2

Характеристика результатов лечения/Treatment outcome characteristics

Показатель/Characteristics	Значение/Values
Кровопотеря, мл/Blood loss (ml)	236,4 ± 114,8
Продолжительность операции, мин/ Surgery duration (min)	264,2 ± 57,3
Интраоперационные осложнения/ Intraoperative complications	
Масса удаленного лоскута, кг/ Mass of the removed flap (kg)	10,52 ± 6,5
Послеоперационная стадия заболевания/Postoperative disease stage	
IA	77 %
IB	15,4 %
II	7,6 %
Необходимость адъювантного лечения/ Need for adjuvant treatment	38,5 %
Послеоперационный койко-день/ Postoperative bed day	11,2 ± 3,7
Послеоперационные осложнения/Postoperative complications	
Длительное заживление послеоперационного шва/ Long-term postoperative wound healing	5 больных/5 patients

место I степень осложнений и отсутствовали более серьезные, например повторные, операции. В связи с этим правильнее говорить не о снижении осложнений симультанных операций, а об уменьшении степени их тяжести. Таким образом, при планировании паникулэктомии на первом этапе следует помнить о высоком риске длительного заживления послеоперационной раны. Однако это позволяет выполнить последующую гистерэктомию с минимальным числом осложнений III–IV степени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Новикова Е.Г., Пронин С.М. Абляция в лечении предрака и начального рака эндометрия: Мед. технология. М.: МНИОИ 2005; 11–14. [Novikova E.G., Pronin S.M. Ablation in the treatment of precancer and primary endometrial cancer: Medical technology. Moscow, 2005; 11–14. (in Russian)].
2. Hirvonen E.A., Nuutinen L.S., Kauko M. Ventilator effects on blood gas changes and oxygen consumption during laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg.* 1995; 80: 961–966. DOI: 10.1097/0000539-199505000-00018.
3. Rauh R., Hemmerling T.M., Rist M., Jacobi K.E. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth.* 2001; 13: 361–365. doi: 10.1016/s0952-8180(01)00286-0.
4. O'Malley C., Cunningham A. Physiology changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001; 19: 1–19. doi: 10.1016/s0889-8537(05)70208-x.
5. Gutt C.N., Oniu T., Mehrabi A., Schemmer P., Kashfi A., Kraus T., Büchler M.W. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg.* 2004; 21: 95–105. doi: 10.1159/000077038.
6. Afors K., Centini G., Murtada R., Castellano J., Meza C., Wattiez A. Obesity in laparoscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May; 29(4): 554–64. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.02.001.
7. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Сапаров А.Б., Некрасова Е.А., Микая Н.А., Урманчиева А.Ф., Цыпурдеева А.А. Лапароскопическая гистерэктомия при раке эндометрия у пациенток с ожирением. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(6): 21–31. [Berlev I.V., Ul'rikh E.A., Aminzhon B.S., Nekrasova E.A., Mikaya N.A., Urmancieva A.F., Tsipurdeeva A.A. Laparoscopic hysterectomy for endometrial carcinoma in obese patients. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2014; 63(6): 21–31. (in Russian)].
8. Бершвили А.И., Лактионов К.П., Кочоян Т.М., Арзуманян А.Л., Левкина Н.В., Николаенко Л.О. Лапароскопические операции у больных с раком тела матки и метаболическим синдромом. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4(3): 35–38. [Berishvili A.I., Laktionov K.P., Kochoyan T.M., Arzumanyan A.L., Levkina N.V., Nikolaenko L.O. Laparoscopic surgery in patients with cancer of the corpus uteri and metabolic syndrome. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2015; 4(3): 35–38. (in Russian)].
9. Cosin J.A., Powell J.L., Donovan J.T., Stueber K. The safety and efficacy of extensive abdominal panniculectomy at the time of pelvic surgery. *Gynecol Oncol.* 1994 Oct; 55(1): 36–40. doi: 10.1006/gyno.1994.1243.
10. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kishkina A.Y., Spirina L.V., Konomi L.A., Afanas'ev S.G. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5): 807–12. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
11. Griffiths C., Jimenez E., Chalas E. Causal effect of obesity on gynecologic malignancies. *Curr Probl Cancer.* 2019 Apr; 43(2): 145–150. doi: 10.1016/j.cuprob.2018.07.011.
12. Staples J.N., Rauh L., Peach M.S., Baker W.D., Modesitt S.C. Endometrial cancer in an increasingly obese population: Exploring alternative

Длительное заживление послеоперационной раны на брюшной стенке или ее воспаление с формированием рецидивирующих сером не препятствует своевременному началу адъювантной лучевой терапии. Таким образом, удается достичь максимальной эффективности противоопухолевого лечения у данных пациенток без увеличения рисков серьезных осложнений.

options when surgery may not cut. *Format: Abstract Send to Gynecol Oncol Rep.* 2018 Apr 24; 25: 30–34. doi: 10.1016/j.gore.2018.04.009.

13. Cosin J.A., Brett Sutherland M.A., Westgate C.T., Fang H. Complications of Robotic Gynecologic Surgery in the Severely Morbidly Obese. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov; 23(12): 4035–4041. doi: 10.1245/s10434-016-5340-y.

14. Corrado G., Vizza E., Cela V., Mereu L., Bogliolo S., Legge F., Ciccarone F., Mancini E., Gallotta V., Baiocco E., Monterossi G., Perri M.T., Zampa A., Pasciuto T., Scambia G. Laparoscopic versus robotic hysterectomy in obese and extremely obese patients with endometrial cancer: A multi-institutional analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Dec; 44(12): 1935–1941. doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.021.

15. Gueli Alletti S., Rossitto C., Cianci S., Perrone E., Pizzacalla S., Monterossi G., Vizzielli G., Gidaro S., Scambia G. The Senhance™ surgical robotic system («Senhance») for total hysterectomy in obese patients: a pilot study. *J Robot Surg.* 2018 Jun; 12(2): 229–234. doi: 10.1007/s11701-017-0718-9.

16. Попов А.А., Логинова Е.А., Слободянюк Б.А., Головин А.А., Будыкина Т.С., Лысенко С.Н. Гистерэктомия у больных с морбидным ожирением. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 1(156): 161–167. [Popov A.A., Loginova E.A., Slobodyanyuk B.A., Golovin A.A., Budykina T.N., Lysenko S.N. Hysterectomy among obese patients. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; 1(156): 161–167. (in Russian)].

17. Eisenhauer E.L., Wypych K.A., Mehrara B.J., Lawson C., Chi D.S., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Comparing surgical outcomes in obese women undergoing laparotomy, laparoscopy, or laparotomy with panniculectomy for the staging of uterine malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug; 14(8): 2384–91. doi: 10.1245/s10434-007-9440-6.

18. Eisenhauer E.L., Wypych K.A., Mehrara B.J., Lawson C., Chi D.S., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Relative Morbidity and Mortality of Panniculectomy-Combined Surgical Staging in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug; 14(8): 2384–91. doi: 10.1245/s10434-007-9440-6.

19. Zyla M., Nowinska-Serwach A., Nowak M., Stetkiewicz T., Wilamowska A., Szpakowski A., Litwinska E., Baum M., Kajdos M., Rycel M., Wilczynski M., Wilczynski J.R. The use of panniculectomy in morbidly obese patients undergoing gynecological surgery. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35(2): 98–103.

20. Wright J.D., Powell M.A., Herzog T.J., Mutch D.G., Rader J.S., Gao F., Gibb R.K. Panniculectomy: improving lymph node yield in morbidly obese patients with endometrial neoplasms. *Gynecol Oncol.* 2004 Aug; 94(2): 436–41. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.05.035.

21. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992 May; 111(5): 518–26.

22. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug; 240(2): 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

Поступила/Received 08.07.2019
Принята в печать/Accepted 30.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

Новикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Анпилогов Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5809-1614. E-mail: ann0071@list.ru.

Попов Вадим Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гинекологии, Воронежский онкологический диспансер (г. Воронеж, Россия).

Баскаков Данил Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Новикова Елена Григорьевна: разработка концепции научной работы, выполнение практической части работы, составление черновика рукописи.

Анпилов Сергей Владимирович: разработка концепции научной работы, выполнение практической части работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Попов Вадим Викторович: разработка концепции научной работы, выполнение практической части работы, статистическая обработка.

Баскаков Данил Сергеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

Elena G. Novikova, MD, Professor, Head of Gynecology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Sergey V. Angipilov, MD, PhD, Researcher, Gynecology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: ann0071@list.ru.

Vadim V. Popov, MD, PhD, Head of Gynecology Department, Voronezh Cancer Center (Voronezh, Russia).

Danil S. Baskakov, MD, PhD, Senior Researcher, Gynecology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey D. Kaprin: data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Elena G. Novikova: development of the concept of scientific work, performance of the practical part of work, drafting of the manuscript.

Sergey V. Angipilov: development of the concept of scientific work, performance of the practical part of work, statistical processing, drafting of the manuscript.

Vadim V. Popov: development of the concept of scientific work, performance of the practical part of work, statistical processing.

Danil S. Baskakov: critical revision with introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Кишин А.А., Бурмистров М.В.* Реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях в хирургии рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 22–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-22-30.

For citation: *Kirshin A.A., Burmistrov M.V.* Pulmonary artery reconstruction in organ-preserving surgeries for lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 22–30. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-22-30.

РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ В ХИРУРГИИ РАКА ЛЕГКОГО

А.А. Кишин^{1,2}, М.В. Бурмистров^{3,4}

БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск, Россия¹

Россия, 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 102. E-mail: kirshinalex80@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия²

Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281²

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, Россия³

Россия, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: burma71@mail.ru³

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия⁴

Россия, 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29⁴

Аннотация

Целью исследования является изучение особенностей реконструктивных вмешательств на легочной артерии в органосохраняющей хирургии рака легкого в аспекте безопасности, функциональной целесообразности и качества жизни. **Материал и методы.** С 2009 г. по декабрь 2016 г. в исследование были включены 183 больных с немелкоклеточным раком легкого (156 мужчин и 27 женщин, средний возраст – $58,4 \pm 12,3$ года). В 92 случаях выполнены ангиопластические лобэктомии, в 91 случае – пневмонэктомии. **Результаты.** Интраоперационных осложнений и летальных исходов не было. Послеоперационные осложнения после ангиопластической лобэктомии возникли в 23 (25 %), после пневмонэктомии – в 36 (39,6 %) случаях. Летальность после ангиопластической лобэктомии составила 3 (3,3 %), после пневмонэктомии – 7 (7,7 %) случаев. При анализе параметров функции внешнего дыхания установлено, что после ангиопластической лобэктомии ОФВ1 через 1 год после операции снизился на 0,69 (27 %) л, ЖЕЛ – на 1,17 (32,9 %) л, ФЖЕЛ – на 0,64 (20,5 %) л. После удаления легкого динамика снижения данных показателей составила 1,02 (42 %); 1,53 (43,8 %); 1,24 (40,3 %) л соответственно. При анализе 8 основных параметров опросника SF36 выявлено, что после ангиопластической лобэктомии средние значения данных показателей были выше, чем после пневмонэктомии. **Заключение.** Реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях, выполненных по поводу рака легкого, позволяют получить приемлемый непосредственный результат, редуцировать негативные функциональные последствия по сравнению с полным удалением легкого и обеспечить максимальное сохранение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак легкого, резекция легочной артерии, ангиопластическая лобэктомия, органосберегающая хирургия, пневмонэктомия.

PULMONARY ARTERY RECONSTRUCTION IN ORGAN-PRESERVING SURGERIES FOR LUNG CANCER

A.A. Kirshin^{1,2}, M.V. Burmistrov^{3,4}

S.G. Primushko Republic Clinical Cancer Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia¹

102, Lenina Street, 426009, Izhevsk, Russia. E-mail: kirshinalex80@mail.ru¹

Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia²

281, Kommunarov Street, 426034, Izhevsk, Russia²

Republic Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia³

138, Orenburgsky Trakt, 420064, Kazan, Russia. E-mail: burma71@mail.ru³

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia⁴

29, Sibirsky Trakt, 420029, Kazan, Russia⁴

Abstract

The purpose of the study was to analyze immediate outcomes of pulmonary artery reconstruction for lung cancer in terms of safety, functional feasibility and quality of life. **Material and Methods.** From 2009 to 2016, the study included 183 patients with non-small cell lung cancer (156 men and 27 women, median age: 58.4 ± 12.3 years). Angioplasty lobectomy was performed in 92 cases and pneumonectomy in 91 cases. **Results.** There were no intraoperative complications. Postoperative complications were observed in 23 (25 %) cases after angioplasty lobectomy and in 36 (39.6 %) cases after pneumonectomy. Three (3.3 %) patients died after angioplasty lobectomy and 7 (7.7 %) after pneumonectomy. When comparing the parameters of the external respiration function after surgery, it was found that after angioplastic lobectomy, FEV1 decreased by 0.69 (27 %) liters 1 year after surgery, VC decreased by 1.17 (32.9 %) liters, and FLC reduced by 0.64 (20.5 %) liters. After removal of the lung, reduction in these parameters was, respectively, 1.02 (42 %); 1.53 (43.8 %); 1.24 (40.3 %) liters. The main SF36 questionnaire parameters were higher in the group of angioplasty lobectomy than in the group of pneumonectomy. **Conclusion.** Pulmonary artery reconstruction for lung cancer is safe, with low morbidity and mortality. This technique is an effective alternative to pneumonectomy in lung cancer surgery.

Key words: lung cancer, pulmonary artery resection, angioplasty lobectomy, organ-preserving surgery, pneumonectomy.

Введение

Эра хирургии рака легкого началась с пневмонэктомии [1], и длительное время показанием к ее выполнению была прямая инвазия легочной артерии и/или вовлечение главного бронха, это было связано и с использованием турникетного способа обработки корня легкого без разделения его элементов [1]. Однако после пневмонэктомии по сравнению с лобэктомией наблюдается большее количество послеоперационных осложнений и случаев летальности [2–7].

Реконструктивные вмешательства на легочной артерии и бронхах выполняются последние 40 лет, после того как в 60-х годах прошлого столетия были сформулированы основные принципы и отработаны технические моменты торакальной хирургии. Впервые бронхиальную резекцию выполнил P.R. Alisson в 1952 г. [8]. Тогда же H. Metras во Франции (1952) [9], D.L. Paulson and R.R. Shaw в США (1955) [10] и C. Price Thomas в Англии (1956) [11] стали основоположниками бронхопластической хирургии. Уже в 1959 г. G.B. Johnston and P.H. Jones представили обзор 99 подобных операций [12]. Первая резекция и реконструкция легочной артерии были выполнены несколько позже, в 1967 г. A.E. Gundersen [13] выполнил 2

операции в объеме краевой резекции левой легочной артерии по поводу опухолевого поражения верхней доли с ее инфильтрацией. Приоритет выполнения реконструктивной операции на легочной артерии в СССР принадлежит М.И. Перельману (1968) [14].

Вмешательства на легочной артерии (правой и левой ветви) являются в настоящее время наиболее часто выполняемыми онковаскулярными операциями в хирургии рака легкого. Если целью резекций аорты, верхней полой вены и левого предсердия является повышение резектабельности при местнораспространенных новообразованиях, то реконструктивная хирургия легочной артерии направлена на сохранение легочной паренхимы [15, 16].

Целью исследования является изучение особенностей реконструктивных вмешательств на легочной артерии в органосохраняющей хирургии рака легкого в аспекте безопасности, функциональной целесообразности и качества жизни.

Материал и методы

Для решения поставленной цели с 2009 г. по декабрь 2016 г. в БУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примуш-

ко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики на базе хирургического отделения № 4 (торако-абдоминальное) были выполнены оперативные вмешательства 183 больным с немелкоклеточным раком легкого (156 мужчин и 27 женщин, средний возраст – $58,4 \pm 12,3$ года). В 92 случаях выполнены ангиопластические лобэктомии (основная группа), в 91 – пневмонэктомии (контрольная группа). Предоперационное обследование включало сбор анамнеза, рентгенографию и КТ органов грудной клетки, фибробронхоскопию с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, МРТ головного мозга (по показаниям), УЗИ/КТ органов брюшной полости, остеосцинтиграфию костей скелета (по показаниям), спирографию, ЭКГ. В предоперационном периоде при наличии N2+ статуса проводилась неоадьювантная химиотерапия (НАХТ). В основной группе НАХТ получили 12 (13 %) пациентов (75 % от общего числа больных с pN2+), в группе сравнения – 10 (11 %) пациентов (62,5 % от общего числа больных с pN2+). Хирургическое лечение проводилось по унифицированной методике в различных вариантах ангиопластических лобэктомий и пневмонэктомий. Всем пациентам в ходе операции выполнялась системная ипсилатеральная лимфодиссекция. При выявлении позитивного N-статуса по данным послеоперационного морфологического исследования пациентам, не получавшим НАХТ, назначалась адьювантная химиотерапия. Лучевая терапия проводилась больным с инвазией опухоли в грудную стенку.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики.

Результаты

В объеме ангиопластической лобэктомии (АПЛ) прооперированы 92 пациента с диагнозом немелкоклеточный рак легкого, из них 69 (75 %) мужчин и 23 (25 %) женщины, средний возраст – $57,8 \pm 6,7$ года. Большую часть пациентов (2/3), перенесших операции с реконструктивным сосудистым компонентом, составили больные в возрасте 50–59 и 60–69 лет. Из 91 больного, которым выполнена пневмонэктомия (ПЭ), было 87 (95,6 %) мужчин и 4 (4,4 %) женщины, средний возраст – $59 \pm 8,8$ года.

В этой группе также преобладали пациенты трудоспособного возраста (50–59 лет) – 45,1 %.

Большая часть всех АПЛ была выполнена при локализации опухоли в верхних долях легких, в том числе в 60,9 % при поражении левого легкого и 19,6 % справа – при поражении правого, реже встретились опухоли в нижних долях (слева – в 9,8 %, справа – в 5,4 %) и в средней доле справа (4,3 %). В объеме пневмонэктомии также чаще оперировались больные с опухолями в верхних долях легких (справа – 28,5 %, слева – 30,8 %). В нижних

долях легких опухоль встретила в 18 (19,8 %) случаях справа и в 19 (20,9 %) случаях слева.

При правосторонней локализации опухоли выполнено 27 ангиопластических лобэктомий в 9 вариантах, при левосторонней локализации опухоли выполнено 65 ангиопластических лобэктомий в 6 вариантах. Из них 47 краевых резекций легочной артерии с ушиванием дефекта вдоль либо поперек оси сосуда, 11 окончатых резекций легочной артерии с пластикой заплатой (аутоперикард, легочная вена удаляемой доли), 29 циркулярных резекций легочной артерии с формированием прямого анастомоза и 5 циркулярных резекций легочной артерии с использованием сосудистой вставки. Комбинированные АПЛ выполнены в 77,2 % случаев, преобладали бронхопластические вмешательства – 45 (48,9 %). В контрольной группе выполнено 44 пневмонэктомии справа и 47 – слева, при этом 46 (50,5 %) операций носили комбинированный характер. Наиболее часто ПЭ сочеталась с резекцией трахеи – в 15 (16,5 %) случаях, перикарда – в 8 (8,8 %) и левого предсердия – в 6 (6,6 %) наблюдениях. Послеоперационная лучевая терапия была проведена 6 (6,5 %) пациентам в основной группе и 18 (19,8 %) – в контрольной, адьювантная химиотерапия – 31 (33,7 %) и 28 (30,8 %) больным соответственно.

Интраоперационных осложнений и летальных исходов не было. Частота и характер послеоперационных осложнений представлены в табл. 1. Осложнения, связанные с сосудистым компонентом оперативного вмешательства, встретились в 2 (2,2 %) случаях: кровотечение из зоны сосудистого анастомоза и послеоперационная пневмония.

Зарегистрировано 3 (3,3 %) летальных исхода после ангиопластической лобэктомии (30-суточная летальность), причинами которых явились: острый инфаркт миокарда, ТЭЛА, микронесостоятельность бронхиального анастомоза с последующим аррозийным кровотечением из легочной артерии. После пневмонэктомии умерло 7 (7,7 %) больных, причинами летальных исходов были ТЭЛА – в 3 (3,3 %) наблюдениях, по 2 (2,2 %) случая острого инфаркта миокарда на фоне некупируемой фибрилляции предсердий и несостоятельности швов культи главного бронха. Таким образом, в сравниваемых группах не выявлено значимых различий в показателях послеоперационной летальности ($p=0,16$).

При сравнении основной и контрольной групп по критериям pT, pN, с учетом послеоперационного морфологического исследования, распределение пациентов оказалось довольно схожим (табл. 2). Первичная опухоль, характеризующаяся как pT1a выявлена в 3 (3,3 %) случаях после выполнения АПЛ и в 2 (2,2 %) случаях при ПЭ, pT1b – в 5 (5,4 %) и 6 (6,6 %), pT2a – в 18 (19,6 %) и 21 (23 %), pT2b – в 32 (34,8 %) и 28 (30,7 %), pT3 – в 28 (30,4 %) и 26 (28,6 %), pT4 – в 6 (6,5 %) и 8

Таблица 1/Table 1

**Частота и характер послеоперационных осложнений в сравниваемых группах/
The frequency and type of postoperative complications in the study and control groups**

Осложнение/Complication	Основная группа/ Study group (n=92)	Контрольная группа/ Control group (n=91)	p
Внутриплевральное кровотечение/Intrapleural bleeding	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	0,69
Свернувшийся гемоторакс/Coagulated hemothorax	2 (2,2 %)	0	0,25
Хилоторакс/Chylothorax	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)	0,5
Несостоятельность швов анастомоза/культи бронха/ Anastomosis/stump of bronchus suture failure	3 (3,2 %)	6 (6,6 %)	0,24
Эмпиема плевры без свища/Pleural empyema without fistula	1 (1,1 %)	3 (3,3 %)	0,3
Остаточная плевральная полость/Residual pleural cavity	2 (2,2 %)	-	0,25
Длительное воздухоотечение/Prolonged pulmonary air leak	3 (3,2 %)	-	0,13
Ателектаз/Atelectasis	1 (1,1 %)	-	0,5
Пневмония/Pneumonia	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	0,69
Нарушение ритма/Rhythm disturbance	2 (2,2 %)	12 (13,2 %)	0,005
Острое нарушение мозгового кровообращения/ Acute cerebrovascular accident	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0,75
Острый инфаркт миокарда/Acute myocardial infarction	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)	0,5
ТЭЛА/Pulmonary embolism	1 (1,1 %)	3 (3,3 %)	0,3
Парез возвратного нерва/Recurrent nerve paresis	1 (1,1 %)	3 (3,3 %)	0,3
Всего/Total	23 (25 %)	36 (39,6 %)	0,026

Примечание: расчет уровня достоверности выполнен по точному методу Фишера.

Notes: the calculation of the confidence level was performed using the exact Fisher method.

Таблица 2/Table 2

**Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от стадии опухолевого процесса/
Distribution of patients to the study and control groups according to stage of disease**

Критерий/ Criterion	Основная группа/ Study group (n=92)	Контрольная группа/ Control group (n=91)
pT	1a	2 (2,2 %)
	1b	6 (6,6 %)
	2a	21 (23,1 %)
	2b	28 (30,7 %)
	3	26 (28,6 %)
	4	8 (8,8 %)
pN	0	42 (46,2 %)
	1	33 (36,3 %)
	2	16 (17,5 %)
Стадия/Stage	Ia	4 (4,4 %)
	Ib	8 (8,8 %)
	IIa	24 (26,4 %)
	IIb	31 (34 %)
	IIIa	24 (26,4 %)
	IIIb	24 (26,4 %)

(8,8 %) наблюдениях соответственно. В каждом случае было исследовано не менее 6 удаленных лимфоузлов средостения. Распределение по статусу N: в основной группе pN0 выявлено в 44 (47,8 %), в контрольной группе – в 42 (46,2 %) случаях, pN1 – в 32 (34,8 %) и 33 (36,3 %), pN2 – в 16 (17,4 %) и 16 (17,5 %) соответственно. Данные результаты свидетельствуют о сопоставимости и достаточно однородном распределении больных в сравниваемых группах по стадии опухолевого процесса: Ia стадия была у 4 (4,3 %) пациентов в группе перенесших АПЛ и у 4 (4,4 %) человек в группе пациентов, оперированных в объеме ПЭ, Ib стадия – у 6 (6,5 %) и 8 (8,8 %), IIa стадия – у 26 (28,3 %) и 24 (26,4 %), IIb стадия – у 34 (37 %) и 31 (34 %), IIIa стадия – у 22 (23,9 %) и 24 (26,4 %) больных соответственно.

Подавляющее большинство в обеих группах составили пациенты с плоскоклеточным раком легких: в основной – у 63 (68,5 %), в контрольной группе – у 74 (81,3 %), аденокарцинома легких – у 21 (22,8 %) и 12 (13,2 %) больных соответственно (табл. 3). Прочие морфологические формы (базалоидный, крупноклеточный, аденокистозный и железисто-плоскоклеточный рак) являются относительно редкими и были представлены единичными случаями в обеих группах.

При анализе общей выживаемости без учета стадии рака легкого установлено, что в группе больных, перенесших АПЛ, 1-годовая наблюдаемая выживаемость составила 96,7 %, 3-летняя – 65,1 %, 5-летняя – 36,6 %, медиана выживаемости – 53,1 мес; аналогичные показатели у больных после пневмонэктомии составили: 92,3; 62,5; 27,6 и 39 мес ($p=0,85$) соответственно (рис. 1). Показатели безрецидивной выживаемости также без учета стадии опухоли после ангиопластических лобэктомий составили: одногодичная выживаемость – 89,9 %, 3-летняя – 65,3 %, 5-летняя – 48,8 %; после пневмонэктомии – 88,1; 53,8 и 39,1 % соответственно (рис. 2). Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе равнялась 49,8 мес, в контрольной группе – 36,1 мес ($p=0,18$).

Основной целью применения ангиопластических лобэктомий как метода органосберегающего лечения является сохранение легочной паренхимы для обеспечения лучшего функционального результата и качества жизни после хирургического лечения рака легкого. В связи с этим нами был выполнен сравнительный анализ основных показателей спирограммы (ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ) до операции и через 1 год после ангиопластической лобэктомии ($n=43$) и пневмонэктомии ($n=37$). При анализе динамики параметров функции внешнего дыхания после АПЛ и ПЭ установлено, что после ангиопластической лобэктомии ОФВ1 через 1 год после операции снизился на 0,69 (27 %) л, ЖЕЛ – на 1,17 (32,9 %) л, ФЖЕЛ – на 0,64 (20,5 %) л (табл. 4). После удаления легкого динамика снижения

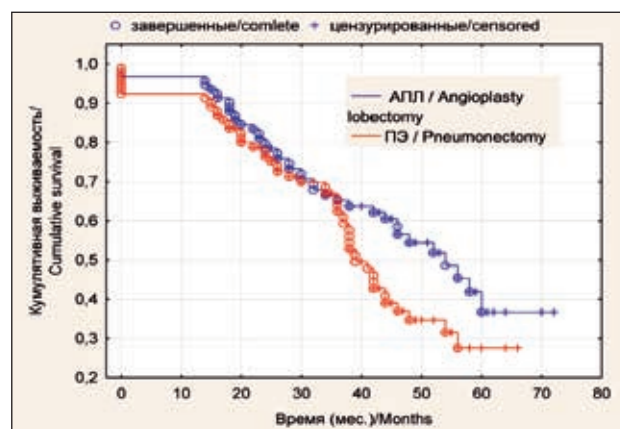


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком легкого I–III стадии в зависимости от методики хирургического вмешательства

Fig. 1. Overall survival of patients with stage I–III lung cancer according to surgical technique

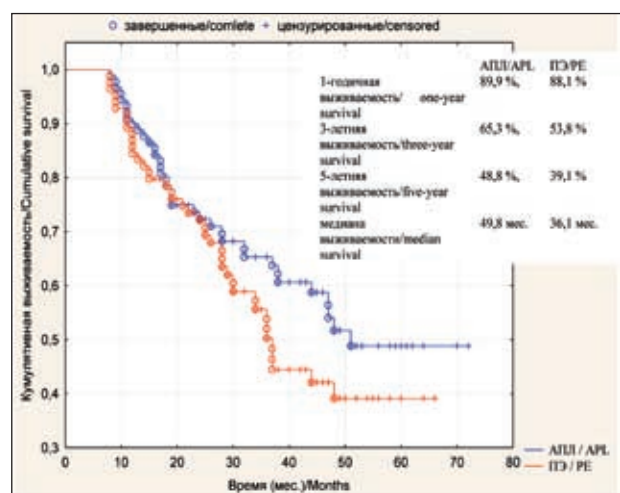


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком легкого I–III стадии в зависимости от методики хирургического вмешательства

Fig. 2. Disease-free survival of patients with stage I–III lung cancer according to surgical technique

данных показателей составила 1,02 (42 %); 1,53 (43,8 %); 1,24 (40,3 %) л соответственно. Различия в сравниваемых группах статистически значимы ($p<0,05$).

Для послеоперационной оценки качества жизни (КЖ) использовался опросник Short Form Medical Outcomes Study (SF36). Анкетирование в основной ($n=40$) и контрольной ($n=40$) группах проводилось через 12 мес после операции. При анализе 8 основных показателей опросника SF36 выявлено, что после ангиопластической лобэктомии средние показатели КЖ были значимо выше, чем после пневмонэктомии (табл. 5).

Обсуждение

Выполнение пневмонэктомии сопряжено с ухудшением качества жизни, особенно при ее правостороннем варианте и/или после неоадью-

Таблица 3/Table 3

**Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от гистотипа опухолей/
Distribution of patients to the study and control groups according to the histological type of the tumor**

Гистотип/ Histological type	Основная группа/ Study group (n=92)	Контрольная группа/ Control group (n=91)
Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	63 (68,5 %)	74 (81,3 %)
Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	21 (22,8 %)	12 (13,2 %)
Базалоидный рак/ Basaloid carcinoma	3 (3,3 %)	2 (2,2 %)
Крупноклеточный рак/ Large-cell carcinoma	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Железисто-плоскоклеточный рак/ Glandular squamous cell carcinoma	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Аденокистозный рак/ Adenocystic cancer	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)

Таблица 4/Table 4

**Динамика показателей ФВД в сравниваемых группах до и после операции/
Changes in pulmonary function parameters (PFP) in the study and control groups before and after surgery**

Параметр ФВД/ PFP parameters	Основная группа/Study group (n=43)		Контрольная группа/Control group (n=37)	
	До операции/ Before surgery	После операции/ After surgery	До операции/ Before surgery	После операции/ After surgery
ОВФ 1/FEV1	2,56 ± 0,59	1,87 ± 0,68**	2,43 ± 0,62	1,41 ± 0,39* ##
ЖЕЛ/LC	3,56 ± 0,46	2,39 ± 0,52*	3,49 ± 0,48	1,96 ± 0,42** ##
ФЖЕЛ/FLC	3,12 ± 0,39	2,48 ± 0,43**	3,08 ± 0,54	1,84 ± 0,46** ##

Примечание: значимость различий между показателями внутри каждой из сравниваемых групп до и после операции: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; значимость различий между показателями основной и контрольной групп после операции: # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001.

Notes: statistically significant difference in the parameters in each of the group before and after surgery: * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001; statistically significant difference in the parameters between the study and control groups after surgery: # – p<0.05, ## – p<0.01, ### – p<0.001.

Таблица 5/Table 5

**Показатели шкал опросника SF36 в сравниваемых группах
через 12 мес после хирургического лечения
The SF36 questionnaire parameters in the study and control groups 12 months after surgery**

Показатель/ Parameters	Основная группа/ Study group (n=40)	Контрольная группа/ Control group (n=40)
PF	52,85 ± 5,65*	49,42 ± 6,89
RF	52,66 ± 6,75*	49,49 ± 5,67
BP	52,68 ± 4,53*	49,56 ± 4,56
GH	52,57 ± 5,84**	49,82 ± 7,29
VT	53,48 ± 7,22**	49,23 ± 4,83
SF	52,9 ± 6,34**	49,37 ± 5,45
RE	52,81 ± 5,82**	49,59 ± 3,84
MH	53,86 ± 7,21**	48,12 ± 4,56

Примечание: PF – физическое функционирование, RF – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; значимость различий между показателями основной и контрольной групп: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Notes: PF – physical functioning, RF – role functioning, BP – bodily pain, GH – general health, VT – vitality, SF – social functioning, RE – role emotional, MH – mental health; statistically significant difference in the parameters between the study and control groups: * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001.

вантной химиотерапии [17–19]. Эти аспекты привели к развитию хирургической методики ангиопластических лобэктомий. Реконструктивные операции на легочной артерии позволяют достичь как R0-резекции, так и сохранения функционирующей легочной паренхимы [20, 21]. Данные метаанализа [4] указывают, что этап сосудистой реконструкции при радикальных операциях по поводу рака легкого приводит к увеличению уровня послеоперационных осложнений и летальности. Частота послеоперационных осложнений при васкулярных/бронховаскулярных лобэктомиях составляет 32,4 %, летальность – 3,3 %. Аналогичные показатели при бронхопластических лобэктомиях равняются 30,8 % и 3,0 %, при пневмонэктомиях – 33,6 % и 5,7 % соответственно. Очевидно, что по данным показателям ангиопластическая лобэктомия уступает бронхопластической лобэктомии, но превосходит пневмонэктомию. В нашем исследовании соответствующие показатели при выполнении ангиопластической лобэктомии составили 25 % и 3,3 %, при пневмонэктомии – 39,6 % и 7,7 %, при этом различия в частоте осложнений были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Авторы того же метаанализа [4] приводят данные, что сосудистая реконструкция снижает результаты общей выживаемости. Так, при выполнении васкулярных/бронховаскулярных лобэктомий 5-летняя выживаемость составила 38,7 %, при бронхопластических лобэктомиях – 50,3 %, при пневмонэктомиях – 30,7 %.

Местные рецидивы следует рассматривать в качестве основного послеоперационного осложнения после ангио- и/или бронхопластики. Локальные рецидивы опухоли, частота которых потенциально увеличивается при органосохраняющих операциях, являются одним из сдерживающих факторов для широкого внедрения данной методики. В зависимости от определения понятия «локорегионарный рецидив» коллективом авторов данные о его частоте в различных публикациях колеблются от 4,5 % до 32,6 %, составляя в среднем 16,1 % [4]. Истинные рецидивы в зоне резекции бронха – редки, и при правильно организованном динамическом наблюдении могут быть своевременно выявлены и излечены выполнением пневмонэктомии [22]. Этот факт подкрепляет идею, что ангиопластика с возможной бронхопластикой позволяет радикально контролировать болезнь. Большинство локорегионарных рецидивов возникает в средостении и часто ассоциируется с системными проявлениями болезни. Это свидетельствует о том, что первичное выполнение пневмонэктомии не может повлиять на этот вид прогрессирования опухолевого процесса.

При анализе отдаленных результатов нашего исследования выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости в группе больных, перенесших ангиопластическую лобэктомию, – 36,6 % против 27,6 % после пневмонэктомии. При анализе показателей безрецидивной выживаемости в сравняемых группах (5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе – 48,8 %, в контрольной – 39,1 %) подтверждается non-inferiority гипотеза о целесообразности органосохраняющего лечения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$), обе методики имеют сопоставимые результаты в отношении отдаленного результата.

Конечной целью хирургии рака легкого на современном этапе являются не только непосредственные и отдаленные результаты, но и такая важная составляющая, как качество жизни [23–25], которое является прогностическим фактором общей выживаемости. Качество жизни, особенно связанное с состоянием физической функции, в результате обширных легочных резекций подвержено негативному изменению и зависит от параметров ОФВ1 и DLCO [24, 26, 27]. Это интуитивно понятно, так как чем больше функционирующей паренхимы легкого в ходе операции будет удалено, тем большее физиологическое повреждение возникает в организме пациента [28]. С. Pompili et al. [24] приводят данные, что показатели общей выживаемости находятся под значимым влиянием такого субъективного фактора, как количество баллов опросника SF36. Кроме того, установлено, что оценка качества жизни ниже 50 баллов связана с плохим прогнозом [29].

При анализе наших данных установлено, что снижение основных показателей спирограммы после АПЛ выражено в меньшей степени, чем после ПЭ, что также коррелирует с более высоким количеством баллов опросника SF36 у пациентов после ангиопластической лобэктомии по сравнению с больными, перенесшими пневмонэктомию (в обоих случаях показатели достигли статистически значимых различий).

Заключение

Таким образом, реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях, выполненных по поводу рака легкого, позволяют получить приемлемый непосредственный результат, редуцировать негативные функциональные последствия для организма по сравнению с полным удалением легкого, и обеспечить сохранение качества жизни данной сложной категории пациентов. Исследования в области органосохраняющего хирургического лечения в онкологии должны получить дальнейшее развитие и критическую оценку.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Graham E.A., Singer J.J. Successful removal of entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA*. 1933; 101(18): 1371–74. doi: 10.1001/jama.1933.02740430017005.
- Haitcock B.E., Stinchcombe T.E., Socinski M.A. Treatment of surgically resectable non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Clin Lung Cancer*. 2009 Nov; 10(6): 405–9. doi: 10.3816/CLC.2009.n.076.
- Kalathiya R.J., Saha S.P. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J*. 2012 Jul; 105(7): 350–4. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31825bc299.
- Ma Z., Dong A., Fan J., Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Jul; 32(1): 20–8.
- Mansour Z., Kochetkova E.A., Santelmo N., Meyer P., Wihlm J.M., Quoix E., Massard G. Risk factors for early mortality and morbidity after pneumonectomy: a reappraisal. *Ann Thorac Surg*. 2009 Dec; 88(6): 1737–43. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.016.
- Rea F., Marulli G., Schiavon M., Zuin A., Hamad A.M., Rizzardi G., Perissinotto E., Sartori F. A quarter of a century experience with sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Sep; 34(3): 488–92. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.05.027.
- Shapiro M., Swanson S.J., Wright C.D., Chin C., Sheng S., Wisnivesky J., Weiser T.S. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90(3): 927–34. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.041.
- Jones P.H. Lobectomy and bronchial anastomosis in the surgery of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 1959; 25: 20–38.
- Metras H. Note préliminaire sur greffe totale du poumon chez le chien. *Comp Rend Acad Sci*. 1952; 231: 1176–7.
- Paulson D.L., Shaw R.R. Preservation of lung tissue by means of bronchoplastic procedures. *Am J Surg*. 1955; 89: 347–355.
- Price T.C. Conservative resection of the bronchial tree. *J R Coll Surg Edinb*. 1956 Mar; 1(3): 169–86.
- Johnston J.B., Jones P.H. The Treatment of Bronchial Carcinoma by Lobectomy and Sleeve Resection of the Main Bronchus. *Thorax*. 1959 Mar; 14(1): 48–54. doi: 10.1136/thx.14.1.48.
- Gundersen A.E. Segmental resection of the pulmonary artery during left upper lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967 Oct; 54(4): 582–5.
- Перельман М.И. Методика и техника циркулярной резекции бронхов. Хирургия. 1966; 1: 52–55. [Perelman M.I. The technique and technique of circular resection of the bronchi. *Surgery*. 1966; 1: 52–55. (in Russian)].
- Galetta D., Borri A., Gasparri R., Petrella F., Spaggiari L. Surgical Techniques and Long-Term Results of Pulmonary Artery Reconstruction in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015 Oct; 100(4): 1196–202. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.124.
- Maurizi G., D'Andrilli A., Venuta F., Rendina E.A. Reconstruction of the bronchus and pulmonary artery. *J Thorac Dis*. 2016 Mar; 8(Suppl 2): S168–80. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.02.06.
- Bernard A., Bouchot O., Hagry O., Favre J.P. Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Aug; 20(2): 344–9. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00788-6.
- Ferguson M.K., Lehman A.G. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec; 76(6): 1782–8. doi: 10.1016/s0003-4975-(03)01243-8.
- Venuta F., Ciccone A.M., Anile M., Ibrahim M., De Giacomo T., Coloni G.F., Rendina E.A. Reconstruction of the pulmonary artery for lung cancer: Long term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Nov; 138(5): 1185–91. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.043.
- Hou G.J., He Y., Zhao P. Video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy and broncho-and-angioplasty for a giant central lung cancer complicated with intratumoral abscess: one case report. *J Thorac Dis*. 2018 Jul; 10(7): 4484–86. doi: 10.21037/jtd.2018.03.20.
- Ma Q., Liu D., Guo Y., Shi B., Tian Y., Song Z., Zhang Z., Ge B., Wang X., D'Amico T.A. Surgical techniques and results of the pulmonary artery reconstruction for patients with central non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2013 Dec 1; 8: 219. doi: 10.1186/1749-8090-8-219.
- Былин М.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. Поволжский онкологический вестник. 2017; 2(29): 8–15. [Bylin M.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Efficacy of comprehensive endoscopic diagnosis of primary and multiple primary lung cancer. *Oncology Bulletin of Volga Region*. 2017; 2(29): 8–15. (in Russian)].
- Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.; 1999. 140 с. [Novik A.A., Ionova T.I., Kind P. The concept of the study of quality of life in medicine. St. Petersburg; 1999. 140 p. (in Russian)].
- Pompili C., Salati M., Refai M., Berardi R., Onofri A., Mazzanti P., Brunelli A. Preoperative quality of life predicts survival following pulmonary resection in stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 May; 43(5): 905–10. doi: 10.1093/ejcts/ezs532.
- Staquet M.J. Quality of life assessment in clinical trials. Oxford University Press: Oxford. New York. Tokyo; 1998. 360 p.
- Ferguson M.K., Parma C.M., Celauro A.D., Vigneswaran W.T. Quality of life and mood in older patients after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2009 Apr; 87(4): 1007–12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.084.
- Yang P., Chevillat A.L., Wampfler J.A., Garces Y.I., Jatoi A., Clark M.M., Cassivi S.D., Midhun D.E., Marks R.S., Aubry M.C., Okuno S.H., Williams B.A., Nichols F.C., Trastek V.F., Sugimura H., Sarna L., Allen M.S., Deschamps C., Sloan J.A. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol*. 2012 Jan; 7(1): 64–70. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182397b3e.
- Ferguson M.K., Dignam J.J., Siddique J., Vigneswaran W.T., Celauro A.D. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41: e81–6. doi: 10.1093/ejcts/ezs049.
- Sloan J.A., Zhao X., Novotny P.J., Wampfler J., Garces Y., Clark M.M., Yang P. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol*. 2012 May 1; 30(13): 1498–504. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4631.

Поступила/Received 12.10.2019
Принята в печать/Accepted 24.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кишин Александр Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1, БУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; заочный аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ижевск, Россия). E-mail: kirshinalex80@mail.ru. SPIN-код: 3854-0649. AuthorID (РИНЦ): 1044593. ORCID: 0000-0002-3322-4284.

Бурмистров Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, Россия). E-mail: burma71@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5334-6481.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кишин Александр Александрович: разработка дизайна исследования, сбор данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Бурмистров Михаил Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr A. Kirshin, MD, Head of Oncology Department, S.G. Primushko Republic Clinical Cancer Center of the Udmurt Republic (Izhevsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3322-4284. E-mail: kirshinalex80@mail.ru

Mikhail V. Burmistrov, MD, Deputy Chief Physician, Republic Clinical Hospital; Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy of the Republic of Tatarstan (Izhevsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5334-6481. E-mail: burma71@mail.ru.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander A. Kirshin: development of research design, data collection, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Michael V. Burmistrov: analysis of research work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Пашков Д.В., Венина А.Р., Иванцов А.О., Янус Г.А., Раскин Г.А., Имянитов Е.Н., Кубрина С.Е., Микушина А.Д., Манихас Г.М., Пономарева Е.В., Дзидзава И.И., Иевлева А.Г. Рак толстой кишки с микросателлитной нестабильностью у пожилых больных: роль иммунодефицита и клинические особенности. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 31–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39.

For citation: Pashkov D.V., Venina A.R., Ivantsov A.O., Yanus G.A., Raskin G.A., Imyanitov E.N., Kubrina S.E., Mikushina A.D., Manikhas G.M., Ponomareva E.V., Dzidzava I.I., Iyevleva A.G. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: clinical features and the role of immunodeficiency. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 31–39. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ: РОЛЬ ИММУНОДЕФИЦИТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Д.В. Пашков^{1,2}, А.Р. Венина³, А.О. Иванцов³, Г.А. Янус³, Г.А. Раскин^{1,4},
Е.Н. Имянитов^{3,5}, С.Е. Кубрина⁶, А.Д. Микушина³, Г.М. Манихас⁷,
Е.В. Пономарева⁸, И.И. Дзидзава², А.Г. Иевлева^{3,5}

ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинский институт им. Березина Сергея»,
г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, 197758, ул. К. Маркса, 43. E-mail: ku46spb@mail.ru¹

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, пос. Песочный, 197758, ул. Ленинградская, 68³

ФГБУ «РНЦХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, пос. Песочный, 197758, ул. Ленинградская, 70⁴

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

Россия, г. Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, 2⁴

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия⁶

Россия, г. Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 79⁶

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

Россия, г. Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 68⁷

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, Россия⁸

Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56⁸

Аннотация

Актуальность. Опухоли с феноменом микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) представляют собой отдельную категорию рака толстой кишки (РТК). Подобные новообразования составляют до 20 % карцином этой локализации и характеризуются своеобразными молекулярными и клиническими проявлениями, в том числе высокой иммуногенностью и чувствительностью к иммунотерапии. Микросателлитная нестабильность встречается у двух разных групп пациентов – молодых больных с синдромом Линча и у пациентов старше 70 лет с наследственным РТК. Мы предполагаем, что развитию спорадических MSI-положительных опухолей у пожилых пациентов может способствовать сопутствующее старению снижение иммунной защиты. **Целью исследования** стало изучение различных клинико-морфологических характеристик у пожилых больных с MSI-положительным РТК. **Материал и методы.** Микросателлитная нестабильность и мутация V600E в гене BRAF оценивались методами, основанными на ПЦР, в группе из 384 больных РТК старше 65 лет. Сравнительный анализ клинических и патоморфологических особенностей выполнен у 23 пациентов с MSI-положительными опухолями и 34 больных MSI-негативным РТК. **Результаты.** В группе больных РТК с MSI-положительным фенотипом преобладают случаи локализации рака в правой половине ободочной кишки, низкая степень дифференцировки и наличие муцинозного компонента в опухоли ($p < 0,0001$, $p = 0,005$ и $p = 0,0001$ соответственно). У пациентов с MSI-положительным РТК, содержащим мутацию BRAF, значительно чаще встречается резус-отрицательный фенотип эритроцитов (53,3 % vs 11,8 %, $p = 0,004$). У больных с MSI-положительными карциномами отмечено увеличение частоты лейкоцитоза ($p = 0,009$) и лимфопении

($p=0,014$) в периферической крови в предоперационном периоде. **Заключение.** Повышенная частота резус-негативного фенотипа эритроцитов и изменения в формуле белой крови у пожилых больных РТК с MSI-позитивным фенотипом могут свидетельствовать о роли нарушений иммунной системы в развитии микросателлит-нестабильных карцином.

Ключевые слова: рак толстой кишки, микросателлитная нестабильность, мутация, резус-фактор.

MICROSATELLITE-UNSTABLE COLORECTAL CANCER IN ELDERLY PATIENTS: CLINICAL FEATURES AND THE ROLE OF IMMUNODEFICIENCY

D.V. Pashkov^{1,2}, A.R. Venina³, A.O. Ivantsov³, G.A. Yanus³, G.A. Raskin^{1,4},
E.N. Imyaninov^{3,5}, S.E. Kubrina⁶, A.D. Mikushina³, G.M. Manikhas⁷,
E.V. Ponomareva⁸, I.I. Dzidzava², A.G. Iyevleva^{3,5}

Medical Institute N. A. Berezin Sergey, St.-Petersburg, Russia¹
43, K. Marksa str., Pesochny, 197758, St.-Petersburg, Russia. E-mail: ku46spb@mail.ru¹
S.M. Kirov's Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia²
6, Akademika Lebedeva str., 194044, St.-Petersburg, Russia²
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St.-Petersburg, Russia³
68, Leningradskaya str., Pesochny, 197758, St.-Petersburg, Russia³
A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St.-Petersburg, Russia⁴
70, Leningradskaya str., Pesochny, 197758, St.-Petersburg, Russia⁴
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russia⁵
2, Litovskaya str., 194100, St.-Petersburg, Russia⁵
Saint-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia⁶
7-9, Universitetskaya emb., 199034, St.-Petersburg, Russia⁶
Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, St.-Petersburg, Russia⁷
6-8, L. Tolstoy str., 197022, St.-Petersburg, Russia⁷
Saint-Petersburg City Clinical Oncology Centre, St.-Petersburg, Russia⁸
65, Veteranov pr., 198255, St.-Petersburg, Russia⁸

Abstract

Background. Tumors demonstrating the phenomenon of microsatellite instability (MSI) represent a special category of colorectal cancer (CRC). Such neoplasms account for up to 20 % of CRC and are characterized by specific molecular and clinical manifestations, including high immunogenicity and sensitivity to immunotherapy. MSI phenotype occurs in two different groups of patients: young individuals with Lynch syndrome and patients older than 70 years with non-hereditary CRC. We assume that the development of sporadic MSI-positive tumors in elderly patients may be associated with age-dependent decrease in immune defense. **The aim of the study** was to investigate clinical and morphological characteristics in elderly patients with MSI-positive colorectal cancer. **Material and Methods.** MSI status and mutations in the BRAF gene were tested in a group of 384 CRC patients older than 65 years by PCR-based techniques. A comparative analysis of clinico-pathological features was further conducted in the groups of 23 MSI-positive and 34 MSI-negative CRC cases. **Results.** MSI-positive phenotype was associated with the proximal tumor location, low degree of differentiation and the presence of the mucinous component in the tumor ($p<0.0001$, $p=0.005$, and $p=0.0001$, respectively). Patients with MSI-positive CRC containing BRAF mutations showed a significant prevalence of RhD-negative erythrocyte phenotype (53.3 % vs 11.8 %, $p=0.004$). In patients with MSI-positive carcinomas, the increased frequency of preoperative leukocytosis ($p=0.009$) and lymphopenia ($p=0.014$) was observed. **Conclusion.** The increased occurrence of Rh-negative erythrocyte phenotype and white blood formula changes in elderly patients with MSI-positive CRC may indicate the role of immune system disorders in the development of microsatellite-unstable carcinomas.

Key words: colorectal cancer, microsatellite instability, mutation, Rhesus antigen.

Введение

Утрата одного из компонентов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair – MMR) – ключевое звено патогенеза опухолей с феноменом микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI; high level microsatellite instability, MSI-H). Следствием дефекта системы репарации является накопление трансформированными клетками тысяч мутаций в микросателлитных повторах и других участках генома.

Феномен MSI-H встречается у 7–20 % пациентов с карциномами толстой кишки [1–4] и характерен для двух разных категорий пациентов. К первой группе относятся больные с наследственным неполипозным раком толстой кишки (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC, синдром Линча). Пациенты этой группы являются гетерозиготными носителями мутации в одном из генов репарации неспаренных оснований ДНК и имеют почти фатальный риск онкологического заболевания, характеризующийся развитием карцином в возрасте 30–50 лет. Мутация BRAF в таких опухолях почти никогда не встречается. Вторая группа – пациенты в возрасте старше 70 лет с ненаследственными опухолями. Эти опухоли характеризуются соматической инактивацией генов MMR чаще гена MLH1 посредством метилирования и более чем в половине случаев содержат мутации в гене BRAF [4–11].

К известным особенностям MSI-H опухолей относятся преобладание пациентов женского пола, локализация в проксимальных отделах ободочной кишки, выраженная лимфоцитарная инфильтрация в опухоли, преобладание низкодифференцированных карцином, наличие слизееобразования и/или перстневидно-клеточного компонента, меньшая частота мутаций в генах KRAS и p53, благоприятный клинический прогноз, меньший метастатический потенциал, меньшая чувствительность к химиотерапии [4–6, 12–22].

Опухоли толстой кишки с фенотипом MSI-H содержат тысячи мутаций и отличаются высокой иммуногенностью [23, 24]. Считается, что старение практически всегда сопровождается иммунодефицитом [25]. Можно предположить, что сопутствующий старению иммунодефицит приводит к утрате способности сдерживать рост даже высокоиммуногенных новообразований. Особенности иммунитета у пожилых могут послужить причиной более частого развития MSI-H карцином толстой кишки у пациентов старшей возрастной группы. Не исключено, что опухоли с подобным патогенезом распознаются и устраняются иммунной системой у людей молодого возраста, а наличие иммунодефицита в группе больных старше 70 лет не позволяет сдерживать рост и распространение MSI-H карцином.

Целью исследования явился сравнительный анализ клинико-патологических особенностей

нескольких групп больных колоректальным раком для выявления косвенных признаков иммунодефицита у пожилых пациентов с MSI-H-опухолями.

Материал и методы

В исследование включены 384 больных раком ободочной и прямой кишки, в возрасте старше 65 лет, получавшие лечение в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере в 2013–15 гг. Опухолевая ДНК, выделенная из архивного патоморфологического материала, протестирована на наличие феномена микросателлитной нестабильности с использованием моноклеотидного маркера BAT26 и в некоторых случаях дополнительных маркеров BAT25, BAT40, CAT25, NR22, NR27 по описанным ранее протоколам [26]. Во всех случаях с микросателлитной нестабильностью выполнен анализ мутации V600E в гене BRAF с использованием аллель-специфической ПЦР [26]. После генетического тестирования на основе данных историй болезни проанализированы клинико-морфологические характеристики больных с микросателлитной нестабильностью (MSI-H, n=23) в сравнении с контрольной группой пациентов без микросателлитной нестабильности (MSS, microsatellite stable, микросателлит-стабильные, MSI-негативные опухоли, n=34). Сравнивали локализацию и стадию опухолевого процесса, особенности анамнеза жизни (первично-множественный характер новообразований, наличие в анамнезе аппендэктомии), группу крови и резус-принадлежность, формулу крови и ее динамику в периоперационном периоде, послеоперационные осложнения, особенности клинического течения, морфологические характеристики опухоли (слизееобразование, степень дифференцировки). Мутации BRAF в MSI-позитивных случаях свидетельствуют о спорадическом характере опухоли, поэтому все сравнения выполнены также для подгруппы больных РТК с фенотипом MSI-H/BRAF+ (n=15).

Для оценки интра- и перитуморальной инфильтрации цитотоксическими лимфоцитами использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к CD8 (DAKO, разведение 1:100, клон DK25) с применением системы детекции DAKO EnVision FLEX. Количество CD8+ клеток подсчитывалось в 1 мм² ткани.

Для сравнения частот изучаемых параметров в разных группах использовался точный тест Фишера. Сравнительная оценка количественных переменных в группах выполнялась при помощи t-критерия (в случае нормального распределения) или U-критерия Манна – Уитни.

Результаты

В группе из 384 больных РТК старше 65 лет феномен микросателлитной нестабильности выявлен у 28 (7,3 %) пациентов. Мутация BRAF V600E,

Таблица / Table

Сравнение групп MSI-H/BRAF+, MSI-H/BRAF- и MSS опухолей толстой кишки
Comparison of MSI-H/BRAF+, MSI-H/BRAF- and MSS colon tumors

Признак (переменная)/ Sign (variable)	Варианты/ Variants	Группа 1/ Group 1 MSI-H/ BRAF+ n=15	Группа 2/ Group 2 MSI-H/ BRAF- n=8	Группа 3/ Group 3 MSS n=34	Группа 1 vs группа 3/ Group 1 vs group 3 p	Группа 2 vs группа 3/ Group 2 vs group 3 p	Группы 1+2 vs группа 3/ Group 1+2 vs group 3 p
Пол пациента/ Patient gender	Муж/Male	2 (13,3 %)	4 (50 %)	14 (41,2 %)	0.097	0.706	0.273
	Жен/Female	13 (86,7 %)	4 (50 %)	20 (58,8 %)			
Аппендэктомия в анамнезе/ History of appendectomy	Да/Yes	6 (40 %)	1 (12,5 %)	5 (14,7 %)	0.069	1.0	0.194
	Нет/No	9 (60 %)	7 (87,5 %)	29 (85,3 %)			
Антиген D эритроцитов/ RBC Antigen D	RhD+	7 (46,7 %)	7 (87,5 %)	30 (88,2 %)	0.004*	1.0	0.024*
	RhD-	8 (53,3 %)	1 (12,5 %)	4 (11,8 %)			
Наличие первично- множественных опухолей/ Presence of multiple- primary tumors	ЖКТ/ Gastrointestinal tract	5 (33,3 %)	1 (12,5 %)	2 (5,9 %)	0.089 (есть vs нет/ yes vs no)	1.0 (есть vs нет/ yes vs no)	0.145 (есть vs нет/ yes vs no)
	не ЖКТ/ Non- gastrointestinal tract	2 (13,3 %)	1 (12,5 %)	5 (14,7 %)			
	Нет/No	8 (53,4 %)	6 (75 %)	27 (79,4 %)			
Наличие анемии/ Presence of anemia	Да/Yes	14 (93,3 %)	6 (75 %)	19 (55,9 %)	0.018*	0.439	0.020*
	Нет/No	1 (6,7 %)	2 (25 %)	15 (44,1 %)			
Локализация опухоли/ Tumor localization	Проксималь- ная/Proximal	15 (100 %)	5 (62,5 %)	5 (14,7 %)	<0.0001**	0.012*	<0.0001**
	Дистальная/ Distal	0 (0 %)	3 (37,5 %)	29 (85,3 %)			
Клинический вариант опухолево- го процесса/ Clinical type of tumor	Токсико- анемическая/ Toxicoanemic.	10 (66,7 %)	4 (50,0 %)	6 (17,6 %)	0.002* (токсико- анемич. vs иное/ toxicoanemic. vs others)	0.076 (токсико- анемич. vs иное/ toxicoanemic. vs others)	0.002* (токсико- анемич. vs иное/ toxicoanemic. vs others)
	Энтеро- колитическая/ Enterocolitis	1 (6,7 %)	2 (25,0 %)	14 (41,2 %)			
	Диспепсиче- ская/ Dyspepsia	1 (6,7 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)			
	Обтурацион- ный/ Obstructive	1 (6,7 %)	1 (12,5 %)	8 (23,5 %)			
	Атипичный/ Atypical	2 (13,3 %)	0 (0 %)	6 (17,6 %)			
Местно- распространённый рак/ Locally advanced cancer	Да/Yes	8 (53,3 %)	5 (62,5 %)	26 (76,5 %)	0.177	0.412	0.150
	Нет/No	7 (46,7 %)	3 (37,5 %)	8 (23,5 %)			

Метастатический рак/ Metastatic cancer	Да/Yes	1 (6,7 %)	0 (0 %)	5 (14,7 %)	0.652	0.564	0.385
	Нет/No	14 (93,3 %)	8 (100 %)	29 (85,3 %)			
Степень дифференцировки/ Differentiation grade	G1	2 (13,3 %)	2 (25 %)	13 (38,2 %)	0.022* (G1+2 vs 3)	0.031* (G1+2 vs 3)	0.005* (G1+2 vs 3)
	G2	6 (40 %)	2 (25 %)	17 (50 %)			
	G3	7 (46,7 %)	4 (50 %)	4 (11,8 %)			
Слизеобразование в опухоли/ Mucus in the tumor	Да/Yes	6 (40 %)	6 (75 %)	2 (5,9 %)	0.007*	0.0001**	0.0001**
	Нет/No	9 (60 %)	2 (25 %)	32 (94,1 %)			
Лихорадка после операции/ Fever after surgery	Да/Yes	8 (53,3 %)	3 (37,5 %)	13 (38,2 %)	0.363	1.0	0.587
	Нет/No	7 (46,7 %)	5 (62,5 %)	21 (70,6 %)			
Уровень лейкоцитов до операции/ White blood cell count before surgery	Норма/Norm	9 (60 %)	5 (62,5 %)	31 (91,2 %)	0.016* (норма vs иное/ normal vs others)	0.072 (норма vs иное/ normal vs others)	0.009* (норма vs иное/ normal vs others)
	Лейкопения/ Leukopenia	1 (7,7 %)	1 (12,5 %)	1 (2,9 %)			
	Лейкоцитоз/ Leukocytosis	5 (33,3 %)	2 (25 %)	2 (5,9 %)			
Уровень лейкоцитов после операции/ White blood cell count after surgery	Норма/Norm	2 (13,3 %)	2 (25 %)	3 (8,8 %)	0.635	0.237	0.423
	Лейкоцитоз/ Leukocytosis	13 (86,7 %)	6 (75 %)	31 (91,2 %)			
Уровень лимфоцитов до операции/ White blood cell count before surgery	Норма/Norm	11 (73,3 %)	6 (75 %)	28 (82,4 %)	0.026* (лимфопения vs иное/ lymphopenia vs others)	0.088 (лимфопения vs иное/ lymphopenia vs others)	0.014* (лимфопения vs иное/ lymphopenia vs others)
	Лимфопения/ Leukopenia	4 (26,7 %)	2 (25 %)	1 (2,9 %)			
	Лимфоцитоз/ Leukocytosis	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (14,7 %)			
Уровень лимфоцитов после операции/ White blood cell count after surgery	Лимфопения/ Leukopenia	15 (100 %)	8 (100 %)	33 (97,1 %)	1.0	1.0	1.0
	Норма/Norm	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)			
Осложнения после операции/ Complications after surgery	Да/Yes	2 (15,4 %)	2 (25 %)	3 (8,8 %)	0.635	0.237	0.423
	Нет/No	13 (86,7 %)	6 (75 %)	31 (91,2 %)			

Примечание: * – статистически значимые различия; ** – различия, сохраняющие достоверность при применении поправки на множественные сравнения.

Notes: * – statistically significant differences; ** – differences that remain valid when applying the correction for multiple comparisons.

характерная для спорадических MSI-позитивных опухолей, обнаружена в 17 (60,7 %) из этих 28 случаев. Средний возраст больных РТК с MSI-H ($76,9 \pm 1,17$ года) и больных РТК с фенотипом MSI-H/BRAF+ ($78,8 \pm 1,23$ года) достоверно выше, чем в группе с микросателлит-стабильными карциномами ($74,2 \pm 0,3$ года) ($p=0,021$ и $p=0,0013$ соответственно). Среди пациентов с MSI-H/BRAF+ карциномами доля женщин оказалась выше (13/15, 86,6 %), чем в группе MSI-негативных новообразований (180/297, 60,6 %) ($p=0,055$).

В более подробный анализ клинικο-морфологических параметров вошли 23 случая РТК с микросателлитной нестабильностью, включая 15 наблюдений MSI-H/BRAF+, а также 34 больных РТК без фенотипа MSI (таблица). Статистически значимые различия между группами наблюдались по признакам локализации новообразования, степени дифференцировки опухоли и наличия в опухоли муцинозного компонента. Так, у всех пациентов с MSI-H/BRAF+ карциномами опухоль локализовалась в проксимальных отделах

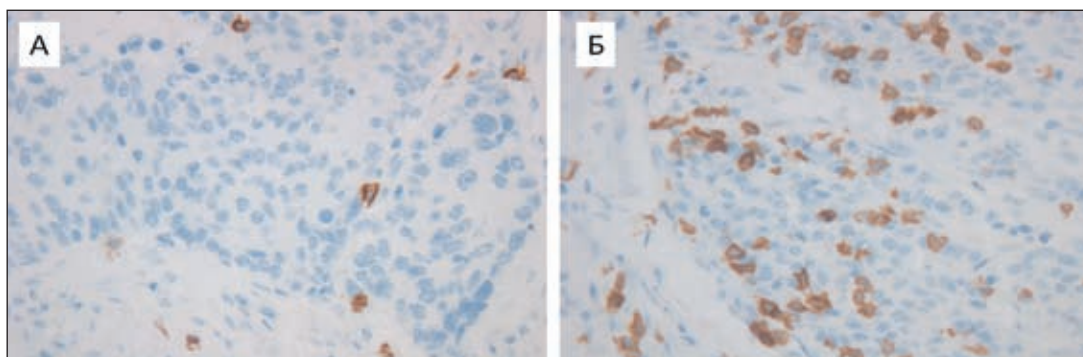


Рис. 1. Примеры иммуногистохимического окрашивания с антителами к CD8, $\times 400$.

А: микросателлит-стабильная опухоль, Б: опухоль с фенотипом MSI-H/BRAF+.

Fig.1. Immunohistochemical staining with antibodies to CD8, $\times 400$.

A: microsatellite-stable tumor, B: tumor with the MSI-H/BRAF+ phenotype.

ободочной кишки (слепая кишка – 5, восходящая – 7, поперечно-ободочная – 3). В контрольной группе (MSS) опухоль в 16,2 % случаев располагалась в правой половине ободочной кишки и в 83,8 % – в левой половине ободочной кишки, 53 % пациентов этой группы составили больные раком сигмовидной кишки ($p < 0,0001$). Особенности локализации определили различия в клинических вариантах течения опухолевого процесса. У больных в группе MSI-H преобладали случаи токсико-анемического рака ободочной кишки. У пациентов с MSS опухолями, наряду с токсико-анемическими проявлениями, с равной частотой встречались энтеро-колитический, обтурационный и другие клинические варианты РТК. В соответствии с этим исходная анемия (анемия при поступлении) среди больных РТК с фенотипом MSI-H/BRAF+ отмечена у 93,3 %, в контрольной группе – у 55,9 % ($p = 0,018$). MSI-позитивный статус опухоли чаще сопровождался низкой степенью ее дифференцировки и присутствием муцинозного компонента ($p = 0,005$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Интересно, что в группах больных РТК MSI-H/BRAF+ и MSS значительно отличалась частота резус-положительного и резус-отрицательного фенотипа эритроцитов. В группе MSI-H/BRAF+ резус-негативный (RhD-) фенотип встретился у 8 (53,3 %) пациентов из 15, тогда как в контрольной группе распределение больных по резус-принадлежности крови не отличалось от популяционного – 30 пациентов имели резус-положительный фенотип, 4 пациента – негативный ($p = 0,004$). Также у больных с MSI-H карциномами отмечено увеличение частоты дооперационных отклонений уровня лейкоцитов (за счет лейкоцитоза или лейкопении, $p = 0,009$) и лимфоцитов (за счет лимфопении, $p = 0,014$) периферической крови. Среднее относительное содержание лимфоцитов при поступлении в клинику в группе MSI-H/BRAF+ случаев составило $25,39 \pm 9,3$, в контрольной группе – $30,78 \pm 7,94$ ($p = 0,044$).

В послеоперационном периоде динамика показателей белой крови в MSI-H и MSS группах была

сопоставима. У большинства пациентов в ответ на хирургическое вмешательство развивались лейкоцитоз и лимфопения. Степень повышения уровня лейкоцитов и выраженность лимфопении в сравниваемых категориях пациентов не отличались.

В 14 MSI-H/BRAF+ и 28 микросателлит-стабильных карциномах оценена инфильтрация опухолевой ткани цитотоксическими CD8-позитивными лимфоцитами. В то время как количество перитуморальных CD8+ клеток не отличалось в двух группах (средние значения составили $128,6 \pm 32,8$ и $150,3 \pm 28,4$ клеток на 1 мм^2 , $p = 0,621$), то уровень внутриопухолевых лимфоцитов оказался значительно выше в MSI-H карциномах ($256,4 \pm 47,8$ vs $27,9 \pm 8,4$ клеток на 1 мм^2 , $p = 0,0003$) (рис. 1).

Обсуждение

Объектом настоящего исследования стала одна из категорий MSI-позитивного рака толстой кишки, а именно спорадические карциномы пожилых (старше 65 лет) пациентов. В анализ включены как новообразования, содержащие мутации BRAF, которые служат дополнительным критерием наследственного характера заболевания, так и BRAF-негативные случаи. Большинство из выявленных ассоциаций оказались справедливы для обеих анализируемых MSI-позитивных подгрупп и уже были описаны в литературе ранее. К таким известным свойствам MSI-H РТК относятся преимущественная локализация опухоли в проксимальных отделах толстой кишки, преобладание низкодифференцированных форм, наличие слизееобразования в опухоли и выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Помимо этого, в ходе исследования обнаружена повышенная частота отклонений формулы крови на момент установки диагноза среди больных с MSI-H карциномами. Мы предполагаем, что в механизме развития лейкоцитоза и лимфопении в исследуемой группе может играть роль стимуляция неспецифического иммунного ответа на фоне имеющейся высокоиммуногенной опухоли. Уста-

новленное преобладание в клинической картине MSI-H/BRAF+ карцином токсико-анемического синдрома, вероятно, связано с преимущественной локализацией этих опухолей в проксимальных участках толстой кишки. Известно, что у больных раком правой половины ободочной кишки анемия встречается достаточно часто.

Интересной находкой является преобладание среди больных с MSI-H/BRAF+ опухолями резус-отрицательного фенотипа эритроцитов. Известно, что располагающийся на мембране эритроцитов RhD-белок обладает высокой иммуногенностью, однако его биологическая роль до конца не ясна. Высказываются предположения, что мембранный белковый комплекс, в который входит RhD, участвует в формировании пространственной структуры эритроцитов, транспорте токсичных продуктов белкового обмена из тканей в почки и печень, поддержании содержания кислорода

в тканях [27–29]. В 2015 г. в крупном популяционном исследовании было продемонстрировано, что резус-отрицательные индивиды отличаются повышенной частотой аллергических, сердечно-сосудистых, гематологических, иммунологических (в том числе аутоиммунных), пищеварительных расстройств, ментальных и неврологических нарушений [30]. Возможно, что отсутствие антигенной нагрузки RhD в ходе онтогенеза делает иммунную систему резус-негативных пациентов менее восприимчивой к иммуногенному воздействию MSI-H опухолей. Повышенная частота резус-негативного фенотипа у пожилых пациентов с MSI-H ПТК и активная неспецифическая иммунная реакция в виде повышения уровня лейкоцитов и развития лимфопении, таким образом, согласуются с предположением о роли иммунодефицита в развитии микросателлит-нестабильных карцином.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hatch S.B., Lightfoot H.M.Jr., Garwacki C.P., Moore D.T., Calvo B.F., Woosley J.T., Sciarrotta J., Funkhouser W.K., Farber R.A. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res.* 2005 Mar 15; 11(6): 2180–7.
2. Morandi L., de Biase D., Visani M., Monzoni A., Tosi A., Brulatti M., Turchetti D., Baccarini P., Tallini G., Pession A. T([20]) repeat in the 3'-untranslated region of the MT1X gene: a marker with high sensitivity and specificity to detect microsatellite instability in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012 May; 27(5): 647–56. doi: 10.1007/s00384-011-1365-7.
3. Piñol V., Castells A., Andreu M., Castells-Bel S., Alenda C., Llor X., Xicola R.M., Rodríguez-Moranta F., Payá A., Jover R., Bessa X.; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005 Apr 27; 293(16): 1986–94. doi: 10.1001/jama.293.16.1986.
4. Vilar E., Gruber S.B. Microsatellite instability in colorectal cancer: the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Mar; 7(3): 153–62. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.237.
5. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138(6): 2073–2087. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
6. Buecher B., Cacheux W., Rouleau E., Dieumegard B., Mitry E., Lièvre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis.* 2013 Jun; 45(6): 441–9. doi: 10.1016/j.dld.2012.10.006.
7. Geiersbach K.B., Samowitz W.S. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Pathol Lab Med.* 2011 Oct; 135(10): 1269–77. doi: 10.5858/arpa.2011-0035-RA.
8. Heinimann K. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of microsatellite instability status. *Front Oncol.* 2013 Oct 31; 3: 272. doi: 10.3389/fonc.2013.00272.
9. Kane M.F., Loda M., Gaida G.M., Lipman J., Mishra R., Goldman H., Jessup J.M., Kolodner R. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res.* 1997 Mar 1; 57(5): 808–11.
10. Parsons M.T., Buchanan D.D., Thompson B., Young J.P., Spurdle A.B. Correlation of tumor BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumor features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012 Mar; 49(3): 151–7. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100714.
11. Vilar E., Tabernero J. Molecular dissection of microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2013; 3(5): 502–11. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0471.
12. Banerjee A., Bustin S.A., Dorudi S. The immunogenicity of colorectal cancers with high-degree microsatellite instability. *World J Surg Oncol.* 2005 May 12; 3:26.
13. Bauer K., Nelius N., Reuschenbach M., Koch M., Weitz J., Steinert G., Kopitz J., Beckhove P., Tariverdian M., von Knebel Doeberitz M., Kloor M. T cell responses against microsatellite instability-induced frameshift peptides and influence of regulatory T cells in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2013 Jan; 62(1): 27–37. doi: 10.1007/s00262-012-1303-8.
14. Bustin S.A., Li S.R., Phillips S., Dorudi S. Expression of HLA class II in colorectal cancer: evidence for enhanced immunogenicity of microsatellite-instability-positive tumours. *Tumour Biol.* 2001 Sep-Oct; 22(5): 294. doi: 10.1159/000050630.
15. Deschoolmeester V., Baay M., Lardon F., Pauwels P., Peeters M. Immune Cells in Colorectal Cancer: Prognostic Relevance and Role of MSI. *Cancer Microenviron.* 2011 Dec; 4(3): 377–92. doi: 10.1007/s12307-011-0068-5.
16. Drescher K.M., Sharma P., Watson P., Gatalica Z., Thibodeau S.N., Lynch H.T. Lymphocyte recruitment into the tumor site is altered in patients with MSI-H colon cancer. *Fam Cancer.* 2009; 8(3): 231–9. doi: 10.1007/s10689-009-9233-0.
17. Jass J.R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007 Jan; 50(1): 113–30. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x.
18. Kloor M., Michel S., von Knebel Doeberitz M. Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers. *Int J Cancer.* 2010 Sep 1; 127(5): 1001–10. doi: 10.1002/ijc.25283.
19. Malesci A., Laghi L., Bianchi P., Delconte G., Randolph A., Torri V., Carnaghi C., Doci R., Rosati R., Montorsi M., Roncalli M., Gennari L., Santoro A. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(13): 3831–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0366.
20. Michel S., Benner A., Tariverdian M., Wentzensen N., Hoefler P., Pommerenke T., Grabe N., von Knebel Doeberitz M., Kloor M. High density of FOXP3-positive T cells infiltrating colorectal cancers with microsatellite instability. *Br J Cancer.* 2008 Dec 2; 99(11): 1867–73. doi: 10.1038/sj.bjc.6604756.
21. Ogino S., Nishio K., Irahara N., Meyerhardt J.A., Baba Y., Shima K., Glickman J.N., Ferrone C.R., Mino-Kenudson M., Tanaka N., Dranoff G., Giovannucci E.L., Fuchs C.S. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15; 15(20): 6412–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1438.
22. von Knebel Doeberitz M., Kloor M. Towards a vaccine to prevent cancer in Lynch syndrome patients. *Fam Cancer.* 2013 Jun; 12(2): 307–12. doi: 10.1007/s10689-013-9662-7.
23. Mandal R., Samstein R.M., Lee K.W., Havel J.J., Wang H., Krishna C., Sabio E.Y., Makarov V., Kuo F., Blecua P., Ramaswamy A.T., Durham J.N., Bartlett B., Ma X., Srivastava R., Middha S., Zehir A., Hechtman J.F., Morris L.G., Weinhold N., Riaz N., Le D.T., Diaz L.A.Jr., Chan T.A. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response. *Science.* 2019 May 3; 364(6439): 485–491. doi: 10.1126/science.aau0447.
24. Yuza K., Nagahashi M., Watanabe S., Takabe K., Wakai T. Hypermethylation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget.* 2017 Dec 1; 8(67): 112103–112115. doi: 10.18632/oncotarget.22783.

25. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6; 153(6): 1194–217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

26. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Suspitin E.N., Mitushkina N.V., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Gorodnova T.V., Strelkova T.N., Efremova S.A., Lepenchuk A.Y., Ochir-Garyayev A.N., Paneyah M.B., Matsko D.E., Togo A.V., Imyaninov E.N. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2013; 30(3): 686. doi: 10.1007/s12032-013-0686-5.

27. Flegel W.A. Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfus Apher Sci*. 2011 Feb; 44(1): 81–91. doi: 10.1016/j.transci.2010.12.013.

28. Kustu S., Inwood W. Biological gas channels for NH₃ and CO₂: evidence that Rh (Rhesus) proteins are CO₂ channels. *Transfus Clin Biol*. 2006 Mar-Apr; 13(1–2): 103–10. doi: 10.1016/j.traci.2006.03.001.

29. Van Kim C.L., Colin Y., Cartron J.P. Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Rev*. 2006 Mar; 20(2): 93–110. doi: 10.1016/j.blre.2005.04.002.

30. Flegr J., Hoffmann R., Dammann M. Worse Health Status and Higher Incidence of Health Disorders in Rhesus Negative Subjects. *PLoS One*. 2015 Oct 23; 10(10): e0141362. doi: 10.1371/journal.pone.0141362.

Поступила/Received 14.08.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пашков Денис Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинский институт имени Березина Сергея»; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5285-6801. ORCID: 0000-0002-5110-047X. ResearcherID (WOS): N-6822-2016. Author ID (Scopus): 57200752900.

Венина Айгуль Рифовна, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6279-2312. ResearcherID (WOS): Q-9953-2016. Author ID (Scopus): 26025936100.

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела патологической анатомии, ФГБУ «РНЦХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ; руководитель кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО СПбГПМУ (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Кубрина Снежана Евгеньевна, студент медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Микушина Анна Дмитриевна, лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Манихас Георгий Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного обучения, ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Пономарева Елена Васильевна, заведующая патолого-анатомическим отделением, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Дзидзава Илья Игоревич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург, Россия), Researcher ID (WOS): Q-1992-2016. Author ID (Scopus): 8901380100.

Иевлева Аглия Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-5454-5186. Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пашков Денис Валерьевич: концепция научной работы, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Венина Айгуль Рифовна: молекулярно-генетический анализ опухолей.

Иванцов Александр Олегович: морфологический и иммуногистохимический анализ материала.

Янус Григорий Аркадьевич: молекулярно-генетический анализ опухолей.

Раскин Григорий Александрович: морфологический и иммуногистохимический анализ материала.

Имянитов Евгений Наумович: концепция научной работы, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Кубрина Снежана Евгеньевна: молекулярно-генетический анализ опухолей.

Микушина Анна Дмитриевна: молекулярно-генетический анализ опухолей.

Манихас Георгий Моисеевич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Пономарева Елена Васильевна: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Дзидзава Илья Игоревич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Иевлева Аглия Геннадиевна: концепция научной работы, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №17-15-01384.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Denis V. Pashkov, MD, PhD, Head of Surgery Department, Medical Institute N.A. Berezin Sergey; assistant of the Surgery Department, S.M. Kirov's Military Medical Academy (St.-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5110-047X. Researcher ID (WOS): N-6822-2016. Author ID (Scopus): 57200752900.

Ajgul R. Venina, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6504-8636.

Alexandr O. Ivantsov, MD, PhD, research fellow, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St.-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6279-2312. Researcher ID (WOS): Q-9953-2016. Author ID (Scopus): 26025936100.

Grigory A. Yanus, MD, PhD, research fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St.-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Grigory A. Raskin, MD, PhD, Head of Morphology Department, A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (St.-Petersburg, Russia).

Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St.-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Snezhana E. Kubrina, Student, Saint-Petersburg State University (St.-Petersburg, Russia).

Anna D. Mikushina, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St.-Petersburg, Russia).

Georgiy M. Manikhas, MD, PhD, Professor, Head of the Postgraduate Education Faculty Oncology Department, Saint-Petersburg, Pavlov State Medical University (St.-Petersburg, Russia).

Elena V. Ponomareva, Head of the Pathological and Anatomical Department, Saint-Petersburg City Clinical Oncology Centre (St. Petersburg, Russia).

Ilya I. Dzidzava, MD, PhD, Head of Surgery Department, S.M. Kirov's Military Medical Academy (St.-Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): Q-1992-2016. Author ID (Scopus): 8901380100.

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St.-Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-5454-5186. Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697.

AUTHOR CONTRIBUTION

Denis V. Pashkov: study design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Ajgul R. Venina: molecular-genetic analysis of tumors.

Alexandr O. Ivantsov: morphological and immunohistochemical analysis.

Grigory A. Yanus: molecular-genetic analysis of tumors.

Grigory A. Raskin: morphological and immunohistochemical analysis.

Evgeny N. Imyanitov: study design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Snezhana E. Kubrina: molecular-genetic analysis of tumors.

Anna D. Mikushina: molecular-genetic analysis of tumors.

Georgiy M. Manikhas: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Elena V. Ponomareva: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Ilya I. Dzidzava: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Aglaya G. Iyevleva: study design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 17-15-01384.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: *Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В.* Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 40–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49.
For citation: *Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V.* The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 40–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49.

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДВУХ РЕЖИМОВ

С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Г.И. Гафтон, Р.В. Новиков

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

Аннотация

Цель исследования – проанализировать результаты лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) посредством сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с использованием в качестве метода подведения дополнительной дозы облучения (boost) брахитерапии источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) (^{192}Ir) в виде двух фракций по 10 Гр или одной фракции в 15 Гр. **Материал и методы.** С июля 2012-го по июнь 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России СЛТ проведена 98 больным РПЖ. Дистанционный этап лечения (IMRT) был стандартным и подразумевал подведение 46–50 Гр (разовая очаговая доза) 2 Гр к предстательной железе, семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока (RTOG, 2009). Использовались два режима подведения boost к предстательной железе и семенным пузырькам: две фракции БТ-ВМД по 10 Гр – 81 (82,7 %) пациент (I группа) или одна фракция в 15 Гр – 17 (17,3 %) больных (II группа). Критериями включения являлись: высокий или крайне высокий риск рецидива по NCCN (2010), отсутствие данных за отдаленные метастазы (сМ0), отсутствие выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи менее 50 мл, IPSS менее 17 баллов, максимальная скорость мочеиспускания ≥ 10 мл/сек). Оценка лучевых осложнений (токсичности) осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC (1995) и с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v4.0 (2009). **Результаты.** Медиана наблюдения в группах СЛТ составила: I группа – 39,2 [30,7; 48,7] (20,3–69,8) мес, II группа – 37,0 [30,9; 47,9] (23,7–50,7) мес ($p=0,8$). Трехлетняя выживаемость без биохимического рецидива в исследуемых группах независимо от схемы подведения boost составила 77,1 % (I группа – 75,9 %, II группа – 77,8 %) ($p=0,7$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов высокого и крайне высокого риска независимо от схемы СЛТ составила 88,6 и 70,8 % соответственно ($p=0,04$). Ранние и поздние лучевые осложнения со стороны органов мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта IV–V степени не зарегистрированы. Значимая ранняя мочеполовая лучевая токсичность (Р-МПЛТ) и ранняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность (Р-ПИЛТ) (III степени) зарегистрированы в I группе в 13,5 и 12,3 %, во II – в 17,6 и 5,9 % случаев соответственно. Наиболее значимым вариантом поздних нарушений явилось формирование стриктуры уретры (один пациент I группы) и постлучевого стеноза прямой кишки (один пациент II группы). Оценка уровня эректильной функции (ЭФ) в обеих группах продемонстрировала существенное снижение показателей удовлетворенности качеством половой жизни, что, вероятно, может быть объяснено не только лучевым повреждением структур, отвечающих за гемодинамику полового члена, но и кастрационным синдромом вследствие длительной гормональной депривации у подавляющего числа больных групп СЛТ. **Выводы.** Проведение СЛТ на основе БТ-ВМД сопровождается приемлемым уровнем осложнений со стороны мочеполовой системы и прямой кишки, представляя собой высокоэффективный метод радикального лечения больных РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива.

Ключевые слова: рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, брахитерапия источником высокой мощности дозы, радиотерапия, лучевая токсичность, осложнения.

THE COMBINATION OF EXTERNAL RADIATION THERAPY WITH HIGH DOSE RATE BRAHYTHERAPY BOOST FOR PROSTATE CANCER: A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF TWO FRACTION MODES

S.V. Kanaev, S.N. Novikov, G.I. Gafton, R.V. Novikov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, 197758, St-Petersburg, Russia. E-mail: novikov-spb@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to analyze treatment outcomes in prostate cancer patients, who received external radiotherapy combined with high dose rate (HDR) ^{192}Ir brachytherapy boost of 10 Gy in 2 fractions or 15 Gy in 1 fraction. **Material and Methods.** Between July 2012 and June 2017, 98 patients with prostate cancer received radiation therapy at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) at a total dose of 46–50 Gy was delivered to the prostate, seminal vesicles and regional lymph outflow areas (RTOG, 2009). The patients were then divided into 2 groups. Group I patients (81 patients, 82.7 %) received HDR brachytherapy boost of 10 Gy in 2 fractions, Group II patients (17 patients, 17.3 %) received HDR brachytherapy boost of 15 Gy in 1 fraction. Inclusion criteria were: high or extremely high risk of relapse according to NCCN (2010), no evidence of distant metastases and no evidence of pronounced urinary tract disorders (residual urine volume less than 50 ml, IPSS less than 17 points, maximum urination rate ≥ 10 ml / sec). Assessment of radiation-induced complications (toxicity) was carried out in accordance with generally accepted RTOG / EORTC (1995) criteria and taking into account the terminological recommendations of CTCAE v 4.0 (2009). **Results.** The median follow-up time was 39.2 [30.7; 48.7] (20.3–69.8) months in Group I and 37.0 [30.9; 47.9] (23.7–50.7) months in Group II. The 3-year disease-free survival rate in the study groups regardless of the boost was 77.1 % (75.9 % in Group I and 77.8 % in group II, $p=0.7$). The 3-year disease-free survival rates in patients with high and extremely high risk regardless of the radiotherapy regimen were 88.6 % and 70.8 %, respectively ($p=0.04$). Genitourinary early radiation toxicity and rectal intestinal early radiation toxicity of grade 3 were observed in 13.5% and 12.3 % of Group I patients and in 17.6 and 5.9 % of Group II patients. The most significant late complications were the formation of urethral stricture (1 patient of group I) and postradiation rectal stenosis (1 patient of group II). Evaluation of the level of erectile function in both groups showed a significant decrease in satisfaction with the quality of sexual life, which, apparently, can be explained not only by radiation damage to the structures responsible for hemodynamics of the penis, but also by castration syndrome due to prolonged hormonal deprivation in the vast majority of patients. **Conclusion.** The combination of external beam radiation therapy with HDR brachytherapy boost is an effective method of radical treatment of prostate cancer patients with high and extremely high risk of recurrence.

Key words: prostate cancer, radiation therapy, brachytherapy, high dose rate brachytherapy, radiation-induced toxicity, complications.

Введение

В последние десятилетия роль лучевой терапии в лечении больных РПЖ различных групп риска существенно возросла (EAU guidelines 2017, 2018). Реализация возможности подведения тумороцидных доз к облучаемым структурам с высоким градиентом падения лучевой нагрузки на критические органы за счет развития современных методик позволила сделать этот вид лечения относительно безопасным. К числу таких технических решений в полной мере можно отнести модулированную по интенсивности лучевую терапию (IMRT), в том числе в режиме модуляции по объему (RapidArc) и брахитерапию источниками высокой мощности дозы.

Оказание помощи больным РПЖ высокого и крайне высокого риска рецидива связано с рядом сложностей. Длительное время в качестве основной лечебной опции у этой категории пациентов рассматривалась радикальная простатэктомия.

Значительная степень распространенности заболевания и высокая агрессивность его течения требуют особых подходов в хирургической технике: выполнения расширенной (суперрасширенной) лимфаденэктомии, широкого иссечения тканей на этапе апикальной диссекции и обработки шейки мочевого пузыря, кроме того существуют технические сложности при сохранении сосудисто-нервных пучков. Это ведет к серьезному снижению качества жизни пациентов за счет повышенного риска осложнений, к наиболее значимым из которых относятся: недержание мочи, стриктуры зоны везико-уретрального анастомоза, внутритазовые лимфокисты, лимфостаз нижних конечностей и тяжелые формы эректильной дисфункции. Высокий риск послеоперационного прогрессирования РПЖ обуславливает необходимость частого назначения адъювантной или спасительной лучевой терапии, ведущей к лучевой токсичности.

Альтернативным путем лечения неблагоприятных форм РПЖ является СЛТ, подразумевающая сочетание нескольких видов лучевого воздействия совместно с длительной (2–3 года) гормональной депривацией. Облучение предстательной железы и путей регионарного тазового лимфооттока может осуществляться двумя путями. В первом случае выполняется профилактическое или элективное облучение области малого таза до СОД 46–50 Гр. Такой вариант подразумевает воздействие на возможные субклинические микроочаги, когда данные лучевых методов диагностики указывают на отсутствие вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов (РЛУ). В случае их поражения подведение стандартной СОД в 50 Гр недостаточно для достижения полного локального контроля над опухолью. Это особенно важно при низкой степени дифференцировки аденокарциномы, характеризующейся большей величиной гипоксической фракции и, как следствие, высокой радиорезистентностью. У данных пациентов использование методов прецизионной лучевой терапии дает возможность подводить на увеличенные РЛУ дополнительную дозу, достигающую 70 Гр и выше.

Важнейший вопрос технологии СЛТ – выбор методики подведения дополнительной лучевой нагрузки на область локализации первичного очага (boost), то есть предстательной железы и семенных пузырьков. На современном этапе развития лучевой терапии идея локальной эскалации дозы практически может быть осуществлена тремя путями: с помощью стереотаксической лучевой терапии, брахитерапии источником низкой мощности дозы и БТ-ВМД. Радиобиологические особенности РПЖ и возможности БТ-ВМД с точки зрения оптимизации режимов подведения и пространственного распределения дозы позволяют рассматривать БТ-ВМД в качестве важного компонента СЛТ.

Цель исследования – оценить результаты лечения больных раком РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива с помощью СЛТ, когда в качестве метода дополнительного облучения предстательной железы используется БТ-ВМД в виде 2 фракций по 10 Гр или 1 фракции в 15 Гр.

Материал и методы

С июля 2012-го по июнь 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России СЛТ проведена 98 больным РПЖ. В зависимости от схемы подведения брахитерапевтического boost пациенты были разделены на группы: две фракции БТ-ВМД по 10 Гр – 81 (82,7 %) пациент (I группа) и одна фракция в 15 Гр – 17 (17,3 %) больных (II группа).

Критериями включения являлись: высокий или крайне высокий риск рецидива, отсутствие данных за отдаленные метастазы, отсутствие выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей:

объем остаточной мочи менее 50 мл, IPSS менее 17 баллов, максимальная скорость мочеиспускания $Q_{max} \geq 10$ мл/сек. Оценка функции нижних мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта проводилась с помощью урофлоуметрии, заполнения дневников мочеиспускания и дефекации, а также опросника IPSS. Оценка эректильной функции осуществлялась при помощи международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5).

Распределение больных в соответствии с риском рецидива (NCCN, 2010) [1] в обеих группах было одинаковым: пациенты с высоким и крайне высоким риском рецидива РПЖ в I и II группах составили 40,7 %, 59,3 % и 35,3 %, 64,7 % соответственно ($p=0,6$). Признаки поражения РЛУ (увеличение при КТ или МРТ) имели место у 32 (32,7%) из 98 пациентов: в I группе – 28 (34,6%), во II группе – 4 (23,5%) больных.

Наиболее частым вариантом гормональной депривации был прием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (I группа – 40,7%, II группа – 23,5%) и монотерапия антиандрогенами (II группа – 23,5 %). У 15 (18,5 %) и 4 (23,5 %) больных I и II групп гормональная терапия на момент начала лучевого лечения не проводилась. Общая рекомендованная продолжительность гормональной терапии составляла в среднем 2 года.

Дистанционный этап лечения (конформная дистанционная лучевая терапия) подразумевал подведение 46–50 Гр (разовая очаговая доза 2 Гр) к предстательной железе, семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока (RTOG, 2009) [2]. Для проведения конформной ДЛТ использовался линейный ускоритель «Novalis Tx» Varian (США) с энергией тормозного рентгеновского излучения 18 МэВ. Пациентам, у которых имелись данные за поражение РЛУ, на увеличенные узлы подводилась дополнительная доза по схеме: три фракции по 4 Гр, что в пересчете на эквивалентную дозу при $\alpha/\beta = 1,5$ Гр суммарно составляло 68,9 Гр. Через три недели после ДЛТ осуществлялась БТ-ВМД на аппарате Microselectron (^{192}Ir). Детальное описание методики БТ-ВМД было представлено нами ранее [3, 4], что соответствовало стандартному протоколу GEC-ESTRO [5]. У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс ВДБТ по схеме – 1 фракция за 1 имплантацию.

Биохимический рецидив после проведенного лечения определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения ПСА после завершения лечения [6].

Оценка лучевых осложнений (токсичности) после ЛТ осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC (1995) и с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v4.0. (2009) [7, 8]. Выделяли раннюю (2–6 мес) и позднюю (12 мес и более) мочеполовую лучевую

токсичность (Р-МПЛТ и П-МПЛТ) и раннюю прямокишечно-интестинальную лучевую токсичность (Р-ПИЛТ и П-МПЛТ).

Результаты

Ранние лучевые осложнения СЛТ. Заполнение дневника мочеиспускания выявило достоверную отрицательную динамику по всем его показателям в обеих группах по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). В табл. 1 представлены медианы основных показателей функции мочеполюющей системы через 2 мес после СЛТ.

Выявлен достаточно высокий процент недержания мочи у пациентов в ранний период после СЛТ: I группа – 20 (24,6 %), II группа – 2 (11,8 %) человека. Во всех случаях инконтиненция носила ургентный характер и, как правило, была представлена легкой степенью нарушений.

Отсутствие эректильной функции или выраженная дисфункция суммарно составили в I группе 71,6 %, во II – 70,5 % наблюдений. Столь существенное снижение уровня эрекции по сравнению с исходным, вероятно, обусловлено двумя основными причинами: длительной гормональной терапией и лучевым повреждением сосудистых структур.

У 11 (13,5 %) и 3 (10,0 %) пациентов I и II групп была выявлена Р-МПЛТ III степени (табл. 2). Во всех случаях отнесение к этой категории осложнений было обусловлено наличием видимой примеси крови в моче при мочеиспускании и выраженным болевым синдромом. При двух фракциях по 10 Гр отмечаются более выраженные ранние лучевые реакции II–III степени по сравнению с одной фракцией в 15 Гр. Вместе с тем различия имеют незначительный характер.

Длительная диарея наблюдалась в 19,8 и 23,5 % случаев соответственно. Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у 19 (23,5 %) больных I группы: незначительная боль (не требующая назначения анальгетиков) – у 12 (14,8 %) и выраженная (требующая назначения ненаркотических анальгетиков) – у 7 (8,6 %) на-

блюдаемых. Во II группе болезненные ощущения вне акта дефекации отмечены у 3 (17,6 %) пациентов, у двух (11,8 %) из которых боль носила незначительный характер. Примесь крови в стуле отмечалась в 33,3 % (I группа) и 29,4 % (II группа) случаев. Наличие выраженной примеси крови при дефекации, которая определялась по устойчивому характеру, наблюдавшейся при каждом акте, наряду с обильным выделением слизи служило основанием к включению этих пациентов в группу Р-ПИЛТ III степени (табл. 2).

Поздние лучевые осложнения СЛТ. Не было отмечено ни одного случая тяжелых осложнений IV–V степени как со стороны нижних мочевыводящих путей, так и со стороны желудочно-кишечного тракта (табл. 3, 4). Среди 83 пациентов с периодом наблюдения не менее 1 года отмечен 1 (1,2 %) случай формирования стриктуры уретры (П-МПЛТ III степени) из группы, в которой локальная эскалация дозы осуществлялась посредством двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр. Больному была выполнена трансуретральная резекция простаты с удовлетворительными результатами.

С течением времени частота лучевых осложнений уменьшается. Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения boost демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах в течение всего периода изучения – 12 мес ($p = 0,54$); 24 мес ($p = 0,17$); 36 мес ($p = 0,22$).

Наиболее часто в первый год после окончания СЛТ регистрировались изменения, которые можно отнести к П-ПИЛТ I степени: в I группе – 52,2 %, во II – 56,2 %. Выраженная ($\geq$ III степени) П-ПИЛТ выявлена у 1 пациента II группы, у которого на втором году после облучения сформировалось рубцовое сужение прямой кишки, диагностированное при ректороманоскопии. Значимых различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 мес в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,33$, $p = 0,08$, $p = 0,81$ соответственно).

Отмечены значимые изменения статуса ЭФ в зависимости от времени, прошедшего с момента

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследуемых групп через 3 мес после СЛТ РПЖ Characteristics of the studied groups 3 months after radiotherapy in patients with prostate cancer

Параметр/Parameter	I группа/Group I	II группа/Group II	p
Число мочеиспусканий / Urinary frequency	10,0 [9,0; 12,0] (6,0–15,0)	9,0 [8,0; 11,0] (7,0–12,0)	0,06
IPSS, балл/Point	16,0 [12,0; 19,0] (8,0–30,0)	14,0 [10,0; 17,0] (7,0–21,0)	0,09
$Q_{\max}$, мл/сек/ml/sec	12,8 [10,0; 15,0] (7,0–30,0)	12,0 [11,0; 16,0] (6,5–23,0)	0,7
ООМ, см ³	30,0 [20,0; 40,0] (0,0–75,0)	30,0 [20,0; 35,0] (0,0–65,0)	0,6
МИЭФ-5, балл / ИЕФ-5, point	5,0 [2,0; 11,0] (1,0–20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0–17,0)	0,5

Таблица 2/Table 2

Ранняя лучевая токсичность после СЛТ
Early radiation-induced urinary toxicity

Токсичность/ Toxicity	Р-МПЛТ/ Early urinary radiation-induced toxicity		Р-ПИЛТ/ Early rectal intestinal radiation toxicity	
	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II
Отсутствует / No evidence	4 (4,9 %)		19 (23,5 %)	5 (29,4 %)
I степени / Grade I	43 (53,1 %)	9 (52,9 %)	36 (44,4 %)	8 (47,1 %)
II степени / Grade II	23 (28,5 %)	5 (29,5 %)	16 (19,8 %)	3 (17,6 %)
III степени / Grade III	11 (13,5 %)	3 (17,6 %)	10 (12,3 %)	1 (5,9 %)
IV степени / Grade IV				
Всего / Total	81 (100 %)	17 (100 %)	81 (100 %)	17 (100 %)

Таблица 3/Table 3

Поздняя лучевая токсичность со стороны нижних мочевых путей после СЛТ
Late radiation-induced urinary toxicity

П-МПЛТ/Late urinary radiation-induced toxicity	12 мес/12 months		24 мес/24 months		36 мес/36 months	
	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II
Отсутствует / No evidence	14 (20,9 %)	6 (37,5 %)	15 (31,2 %)	4 (44,5 %)	8 (34,8 %)	2 (50,0 %)
I степени / Grade I	35 (52,2 %)	7 (43,7 %)	26 (54,2 %)	2 (22,2 %)	10 (43,5 %)	
II степени / Grade II	17 (25,4 %)	3 (18,3 %)	7 (14,6 %)	3 (33,3 %)	5 (21,7 %)	2 (50,0 %)
III степени / Grade III	1 (1,5 %)					
Всего / Total	67 (100 %)	16 (100 %)	48 (100 %)	9 (100 %)	23 (100 %)	4 (100 %)

Таблица 4/Table 4

Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность после СЛТ
Late radiation-induced rectal intestinal toxicity

П-ПИЛТ/Late radiation- induced rectal intestinal toxicity	12 мес/months		24 мес/months		36 мес/months	
	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II
Отсутствует / No evidence	23 (34,4 %)	5 (31,3 %)	27 (56,3 %)	4 (44,3 %)	15 (65,2 %)	2 (50,0 %)
I степени/Grade I	35 (52,2 %)	9 (56,2 %)	16 (33,3 %)	3 (33,3 %)	6 (26,1 %)	1 (25,0 %)
II степени/Grade II	9 (13,4 %)	2 (12,5 %)	5 (10,4 %)	1 (11,2 %)	2 (8,7 %)	1 (25,0 %)
III степени/Grade III				1 (11,2 %)		
Всего/Total	67 (100 %)	16 (100 %)	48 (100 %)	9 (100 %)	23 (100 %)	4 (100 %)

окончания СЛТ ($p < 0,001$) (табл. 5). Межгрупповое попарное сравнение величины показателя МИЭФ-5 с исходным продемонстрировало аналогичные результаты при всех контрольных измерениях – 12, 24 и 36 мес ($p < 0,001$). В целом можно сделать вывод о том, что комбинированное лечение РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива, включающее в себя СЛТ и гормональную депривацию, приводит к существенному снижению уровня эректильной функции, независимо от схемы проведения boost.

Эффективность СЛТ РПЖ. За время исследования в группе из 98 человек летальных исходов не было, то есть трехлетняя общая выживаемость

составила 100,0 %. Трехлетняя выживаемость без биохимической прогрессии в группах независимо от схемы СЛТ – 77,1 % (I группа – 75,9 %, II группа – 77,8 %) (рис. 1а). Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов высокого и крайне высокого риска – 88,6 и 70,8 % соответственно (рис. 1б).

Биохимический рецидив установлен у 20 (20,4 %) из 98 пациентов. Из этого числа 3 (15,0 %) больных принадлежали к группе высокого, 17 (85 %) – крайне высокого риска рецидива. Обследование позволило выявить причину роста ПСА у 15 из 20 пациентов (2 – из группы высокого риска, 13 – из группы крайне высокого

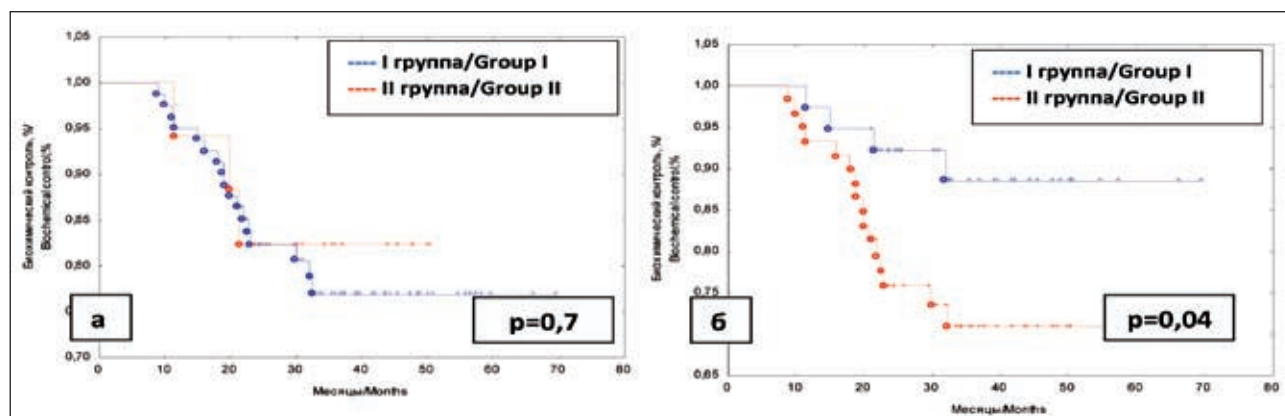


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость (биохимический контроль) после СЛТ:
А – в зависимости от схемы СЛТ; Б – в зависимости от группы риска по NCCN (2010)
Fig. 1. Disease-free survival (biochemical control) after radiotherapy.
А – radiotherapy regimen; Б – risk groups defined by the NCCN guidelines (2010)

риска). Для клинической диагностики рецидива использовалась ПЭТ/КТ (^{11}C -холин, ^{68}Ga -ПМСА) и данные биопсии простаты. При оценке клинического рецидива различали прогрессию в области ПЖ, РЛУ, отдаленных лимфоузлов и костные метастазы.

Местный рецидив в области ПЖ за весь период наблюдения отмечен у 4 (26,7 %) из 15 пациентов с биохимическим рецидивом. Все эти больные принадлежали к группе крайне высокого риска и получали boost на предстательную железу в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр (I группа).

Признаки поражения РЛУ, по данным ПЭТ/КТ, как возможная причина биохимической прогрессии определены у 6 (40,0 %) (все I группа) из 15 больных, которые принадлежали к группе крайне высокого риска. Из 6 больных с рецидивом в РЛУ двое входили в группу, состоящую из 57 человек, которые на момент проведения СЛТ имели категорию cN0, а 4 (15,4 %) из 26 пациентов с признаками инвазии в РЛУ (cN1) ($p=0,07$).

Вовлечение в процесс отдаленных ЛУ выявлено у 8 (53,3 %) из 15 пациентов (7 – из группы крайне высокого риска, 1 – из группы высокого риска рецидива). Во всех случаях рецидив определен в зоне парааортальных ЛУ, которые на момент начала лечения были признаны интактными. Костные метастазы обнаружены у 6 из 15 больных с диагностированным рецидивом РПЖ (2 – из группы высокого риска, 4 – из группы крайне высокого риска рецидива).

Обсуждение

Выбор СЛТ в качестве компонента комбинированного лечения больных РПЖ основывается на определении риска поражения РЛУ. В радиотерапии наибольшее распространение получили методы оценки риска поражения тазовых лимфатических узлов, предложенные М. Roach et al. [9] и А. Briganti et al. [10]. В настоящее время считается стандартным облучение внутритазовых путей лимфооттока с профилактической СОД в 46–50 Гр при

Таблица 5/Table 5

Статус эректильной функции после СЛТ The erectile function status after radiotherapy

МИЭФ-5, балл/ IIEF-5, point	12 мес/12 months		24 мес/24 months		36 мес/36 months	
	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II	I группа/ Group I	II группа/ Group II
ЭД отсутствует / No evidence of erectile dysfunction (ED)			1 (2,0 %)			
Легкая ЭД / Mild ED	7 (10,4 %)		3 (6,3 %)		2 (8,7 %)	
Умеренная ЭД / Moderate ED	9 (13,4 %)	5 (31,3 %)	3 (6,3 %)	3 (33,3 %)	2 (8,7 %)	1 (25,0 %)
Выраженная ЭД / Severe ED	19 (28,4 %)	3 (18,7 %)	17 (35,4 %)	1 (11,1 %)	11 (47,8 %)	
Отсутствие ЭФ / No evidence of ED	32 (47,8 %)	8 (50,0 %)	24 (50,0 %)	5 (55,6 %)	8 (34,8 %)	3 (75,0 %)
Всего/Total	67 (100 %)	16 (100 %)	48 (100 %)	9 (100 %)	23 (100 %)	4 (100 %)

отсутствии клинических данных, свидетельствующих о вовлеченности их в опухолевый процесс и рассчитанном риске, превышающем 15 %.

Вместе с тем необходимо отметить, что, по данным трех многоцентровых рандомизированных проспективных исследований, облучение тазовых лимфатических узлов в дополнение к лучевой терапии на предстательную железу не приводит к достоверному повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости [11–13]. Тем не менее многие авторы рассматривают лучевую терапию на область тазовых лимфатических узлов в качестве неотъемлемого компонента лучевого лечения у пациентов группы высокого риска [14]. Проводимое проспективное рандомизированное исследование RTOG 0924, вероятно, позволит окончательно ответить на этот вопрос.

Принцип локальной эскалации дозы на область предстательной железы технически может быть реализован посредством различных видов лучевой терапии: стереотаксической, низкомощностной брахитерапии и БТ-ВМД. Учитывая преимущества внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы, наиболее адекватным и распространенным является сочетание ДЛТ и высокомощностной брахитерапии [14]. Длительное время брахитерапевтический boost в виде двух фракций по 10 Гр считался стандартным. Однако в последнее время он уступает схеме, в которой подведение дополнительной лучевой нагрузки на железу осуществляется посредством единственной фракции в 15 Гр [15, 16]. В данный момент проводятся исследования RTOG 0924 и RTOG 1115 для обоснования возможности применения единственной фракции БТ-ВМД в качестве стандартной методики [17].

G. Morton et al. [17] проанализировали результаты 22 исследований, посвященных СЛТ РПЖ (около 5 000 пациентов со средней продолжительностью наблюдения не менее 10 лет). Во всех случаях в качестве boost применялась БТ-ВМД. Средние показатели выживаемости без признаков биохимического рецидива составили 95, 91 и 82 % в группах низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Выраженная поздняя лучевая токсичность (III степени) со стороны прямой кишки отмечена в 0–3 % и мочеполовой системы – в 1–14 % случаев. Схожая эффективность СЛТ на основе БТ-ВМД приложена в работе B. De Bari et al. [18], авторы показали отсутствие роста ПСА после окончания лечения отмечено у 90–100, 69–97 и 63–97 % для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно.

СЛТ обеспечивает превосходный контроль над опухолевым процессом по сравнению с альтернативными методами, даже при условии достижения в них значительного повышения дозы. Сравнительный анализ результатов СЛТ и дистанционной лучевой терапии с эскалацией дозы до 86,4 Гр

представлен D. Spratt et al. [19]. В исследование вошло 870 больных группы промежуточного риска, которым проводилась модулированная по интенсивности ДЛТ в СОД 86,4 Гр и СЛТ в виде модулированной по интенсивности ДЛТ в СОД 50,4 Гр и последующей брахитерапии. Средний период наблюдения составил 5,3 года. Оба показателя выживаемости – отсутствие биохимической прогрессии и появление отдаленных метастазов – были значительно выше в группе СЛТ – 92 против 81 % и 97 против 93 % соответственно.

A.L. Liss et al. [20] сообщили о преимуществах СЛТ в группе пациентов, имеющих паттерн суммы Gleason 5 как один из наиболее значимых неблагоприятных факторов прогноза. Было установлено, что 5-летняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии, безметастатическая, канцер-специфическая и общая выживаемость составили 89, 89, 93 и 88 % по сравнению с 65, 67, 78 и 67% при стандартной ДЛТ соответственно.

В работе специалистов группы Американского общества брахитерапевтов (2017) осуществлен сравнительный анализ эффективности СЛТ по сравнению с ДЛТ и РПЭ на результатах исследований, опубликованных с 2005 по 2016 г. [14]. Сроки наблюдения больных находились в интервале от 8 до 16 лет. В случае СЛТ, где локальная эскалация дозы осуществляется посредством БТ-ВМД на фоне длительной гормональной депривации, показатель биохимического контроля находился в интервале от 54 до 84 %. Отсутствие биохимического рецидива после лечения с помощью ДЛТ (+гормональная терапия) или радикальной простатэктомии наблюдалось значительно реже – 37–69 и 27–68 % соответственно. A. Kishan et al. [21] выполнили ретроспективное изучение исходов лечения 487 пациентов с РПЖ с суммой Gleason 9–10: 230 больных – ДЛТ, 87 – СЛТ и 170 – РПЭ. Медиана длительности наблюдения составила 4,6 года. Наиболее часто спасительное лечение требовалось после радикальной простатэктомии – в 49 % (местное) и 30,1 % (системное), после ДЛТ – 0,9 и 19,7 %, СЛТ – 1,2 и 16,1 % соответственно ($p < 0,001$). Показатели 5 и 10-летней выживаемости без появления отдаленных метастазов были существенно выше при СЛТ (94,6 и 89,8 %), в то время как после ДЛТ и простатэктомии эти показатели составили 78,7 и 66,7 % ($p = 0,0005$) против 79,1 и 61,5 % ($p < 0,001$) соответственно.

На данный момент опубликованы результаты трех проспективных исследований III фазы, посвященных сравнению СЛТ и ДЛТ РПЖ [22–24]. Во всех исследованиях продемонстрировано превосходство СЛТ над ДЛТ. В самом большом исследовании ASCENDE-RT 398 пациентов (276 группы высокого риска) были рандомизированы в две группы: первые получали ДЛТ в СОД 78 Гр, вторые – СЛТ (46 Гр на область малого таза + НДБТ (^{125}I) в качестве boost) [24]. Все пациенты

принимали гормональную терапию длительно – один год. Оценивалась выживаемость без биохимической прогрессии по двум критериям рецидива – хирургическому (ПСА > 0,2 нг/мл) и радиотерапевтическому (минимальное значение ПСА после лечения + 2 нг/мл). В соответствии с хирургическим критерием биохимического рецидива после девяти лет наблюдения преимущество СЛТ составило 51 % (82,2 против 31,5 %; $p < 0,0001$). У 276 пациентов группы высокого риска при той же длительности наблюдения разница в показателях выживаемости на основе радиотерапевтического критерия составила 20 % в пользу СЛТ: 78 против 58 % ($p = 0,05$).

R. Marshall et al. [25] представили результаты использования брахитерапии при лечении 2 495 больных РПЖ. У 943 человек брахитерапия сочеталась с ДЛТ на область малого таза. Согласно полученным данным, 56 % наблюдаемых отмечали острую МПЛТ с повышением средних значений IPSS на 1,9 пункта в течение первых 12 мес. Однако 10 % пациентов более 1 года предъявляли жалобы на выраженные расстройства мочеиспу-

скания. После завершения модулированной по интенсивности ДЛТ (СОД на простату 86,4 Гр) и СЛТ (низко- и высокомогущностная брахитерапия) 7-летняя поздняя токсичность со стороны прямой кишки II степени составила 4,6 и 4,1 % ($p = 0,89$), III степени – 0,4 и 1,4 % ($p = 0,36$) соответственно [19]. Частота поздних лучевых осложнений III степени со стороны мочевыводящих путей после ДЛТ и СЛТ составила 3,1 и 1,4 % ($p = 0,74$). Сохранность эректильной функции в наблюдаемых группах была схожей – 57,8 и 55 % соответственно.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного лечения с применением СЛТ в лечении больных РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива. Сочетание конформной дистанционной лучевой терапии и брахитерапии источниками высокой мощности дозы позволяет обеспечить высокий уровень локального контроля над заболеванием при низкой частоте серьезных (III степени) лучевых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mohler J., Bahnson R.R., Boston B., Busby J.E., D'Amico A., Eastham J.A., Enke C.A., George D., Horwitz E.M., Huben R.P., Kantoff P., Kawachi M., Kuettel M., Lange P.H., Macvicar G., Plimack E.R., Pow-Sang J.M., Roach M. 3rd, Rohren E., Roth B.J., Shrieve D.C., Smith M.R., Srinivas S., Twardowski P., Walsh P.C. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb; 8(2): 162–200. doi: 10.6004/jncn.2010.0012.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии* 2015; 61(1): 130–6. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., Ilin N.D., Gotovchikova M.Yu. HDR brachytherapy for prostate cancer in real time using 192-Ir (features of dosimetric planning). *Problems in Oncology*. 2015; 61(1): 130–6. (in Russian)].
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2018; 64(3): 366–73. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., Ilin N.D., Gotovchikova M.Yu., Girshovich M.M. Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients. *Problems in Oncology*. 2018; 64(3): 366–73. (in Russian)].
- Lawton C.A., Michalski J., El-Naqa I., Buyyounouski M.K., Lee W.R., Menard C., O'Meara E., Rosenthal S.A., Ritter M., Seider M. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun; 74 (2): 383–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.002.
- Hoskin P.J., Colombo A., Henry A., Niehoff P., Paulsen Hellebust T., Siebert F.A., Kovacs G. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013 Jun; 107 (3): 325–32. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.
- Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr., Schellhammer P., Shipley W.U., Sokol G.H., Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul; 65(4): 965–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar; 31(5): 1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. May 28, 2009.
- Roach M.3rd, Marquez C., Yuo H.S., Narayan P., Coleman L., Nseyo U.O., Navvab Z., Carroll P.R. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan; 28(1): 33–7. doi: 10.1016/0360-3016(94)90138-4.
- Briganti A., Larcher A., Abdollah F., Capitanio U., Gallina A., Suardi N., Bianchi M., Sun M., Freschi M., Salonia A., Karakiewicz P.I., Rigatti P., Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 Mar; 61(3): 480–7. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.
- Asbell S.O., Krall J.M., Pilepich M.V., Baerwald H., Sause W.T., Hanks G.E., Perez C.A. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec; 15(6): 1307–16. doi: 10.1016/0360-3016(88)90225-8.
- Zelevsky M.J., Whitmore W.F. Jr, Leibel S.A., Wallner K.E., Fuks Z. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan; 28 (1): 7–16. doi: 10.1016/0360-3016-(94)90135-X.
- Pommier P., Chabaud S., Lagrange J.L., Richaud P., Lesauvier F., Le Prise E., Wagner J.P., Hay M.H., Beckendorf V., Suchaud J.P., Pabot du Chatelard P.M., Bernier V., Voirin N., Perol D., Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007 Dec; 25 (34): 5366–73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5171.
- Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W., Merrick G.S., Stock R.G., Blasko J.C., Zelevsky M.J. The American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. 2017 Jan-Feb; 16 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.006.
- Helou J., D'Alimonte L., Loblaw A., Chung H., Cheung P., Szumacher E., Danjoux C., Ravi A., Deabreu A., Zhang L., Morton G. High dose-rate brachytherapy boost for intermediate risk prostate cancer: Long-term outcomes of two different treatment schedules and early biochemical predictors of success. *Radiother Oncol*. 2015 Apr; 115 (1): 84–9. doi: 10.1016/j.radonc.2015.02.023.
- Lauche O., Delouya G., Taussky D., Menard C., Béliveau-Nadeau D., Hervieux Y., Larouche R., Barkati M. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy using real-time transrectal ultrasound based planning in combination with external beam radiotherapy for prostate cancer: dosimetrics and early clinical results. *J Contemp Brachytherapy*. 2016 Apr; 8 (2): 104–9. doi: 10.5114/jcb.2016.59216.
- Morton G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachyther*. 2014 Oct; 6 (3): 323–30. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.
- De Bari B., Daidone A., Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jun; 94(3): 360–70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.003.

19. Spratt D.E., Zumsteg Z.S., Ghadjar P., Kollmeier M.A., Pei X., Cohen G., Polkinghorn W., Yamada Y., Zelefsky M.J. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014 Sep; 114 (3): 360–7. doi: 10.1111/bju.12514.

20. Liss A.L., Abu-Isa E.I., Jawad M.S., Feng F.Y., Vance S.M., Winfield R.J., Narayana V., Sandler H.M., McLaughlin P.W., Hamstra D.A. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: the impact of Gleason pattern 5. *Brachytherapy.* 2015 Jul-Aug; 14(4): 502–10. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.389.

21. Kishan A.U., Shaikh T., Wang P.C., Reiter R.E., Said J., Raghavan G., Nickols N.G., Aronson W.J., Sadeghi A., Kamrava M., Demanes D.J., Steinberg M.L., Horwitz E.M., Kupelian P.A., King C.R. Clinical outcomes for patients with Gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multiinstitutional comparative analysis. *Eur Urol.* 2017 May; 71(5): 766–773. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.046.

22. Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A., Guo Q., Daya D., Dayes I.S., Lukka H.R., Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus

external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005 Feb; 23(6): 1192–9. doi: 10.1200/JCO.2005.06.154.

23. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J., Lowe G.J., Ostler P.J., Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012 May; 103(2): 217–22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.

24. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S., Halperin R., Pai H., McKenzie M., Duncan G., Morton G., Hamm J., Murray N. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Jun; 98(2): 275–285. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.

25. Marshall R.A., Buckstein M., Stone N.N., Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol.* 2014 Jan; 32(1): 38.e1–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.03.004.

Поступила/Received 04.03.2019
Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Канаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой терапии и лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1602-5672. AuthorID (РИНЦ): 702854. Author ID (Scopus): 7005450022. ResearcherID (WOS): P-5375-2015. ORCID: 0000-0002-1753-7926.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. AuthorID (РИНЦ): 212535. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий отделом общей онкологии и онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 295867.

Новиков Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: novikov-spb@mail.ru.

ВКЛАД АВТОРОВ

Канаев Сергей Васильевич: разработка концепции научной работы, общее руководство и корректировка статьи.

Новиков Сергей Николаевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гафтон Георгий Иванович: разработка концепции научной работы, общее руководство и корректировка статьи.

Новиков Роман Владимирович: сбор базы данных, статистическая обработка, первичный анализ информации, написание черновика статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Kanaev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy and Radiation Diagnostics of N.N. National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7005450022. ResearcherID (WOS): P-5375-2015. ORCID: 0000-0002-1753-7926.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Head of Radiotherapy Department, Head of Scientific Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine of N.N. Petrov National medical center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7185-1967.

Georgy I. Gafton, MD, DSc, Head of Oncology and Urologic Oncology of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia).

Roman V. Novikov, MD, PhD, Senior Researcher of Radiation Oncology and Nuclear Medicine Department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia). E-mail: novikov-spb@mail.ru.

AUTHOR CONTRIBUTION

Sergey V. Kanaev: study concept and design, correction of the article.

Sergey N. Novikov: data analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Georgy I. Gafton: study concept and design correction of the article.

Roman V. Novikov: data collection, statistical data analysis, initial information analysis, drafting of *manuscript*.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Важенин И.А., Важенин А.В. Радикальная простатэктомия и роботизированная радиохирургия: методы выбора лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-50-56.

For citation: Kipriyanov E.A., Karnaukh P.A., Vazhenin I.A., Vazhenin A.V. Radical prostatectomy and robotic radio-surgery as treatment options for localized prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-50-56.

РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ И РОБОТИЗИРОВАННАЯ РАДИОХИРУРГИЯ: МЕТОДЫ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Киприянов^{1,2}, П.А. Карнаух^{1,2}, И.А. Важенин¹, А.В. Важенин^{1,2}

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Россия¹

Россия, г. Челябинск, 454000, ул. Блюхера, 42. E-mail: kipriyanov@list.ru¹

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Россия²
Россия, г. Челябинск, 454000, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Цель исследования – сравнить показатели непосредственных, ближайших и отдаленных результатов лечения после радикальной простатэктомии и роботизированной радиохирургии у пациентов с локализованным раком предстательной железы. **Материал и методы.** В исследование включены 2 группы пациентов: первая группа – 80 больных, получивших хирургическое лечение (радикальная позадилольная нервосберегающая простатэктомия), вторая группа – 102 пациента, которым проведена роботизированная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож». **Результаты.** Как после хирургического лечения, так и после радиохирургии не наблюдается значительного количества послеоперационных осложнений и выраженных лучевых реакций. После радикальной простатэктомии уровень ПСА уменьшается, достигая надир сразу после проведенного лечения. После стереотаксической лучевой терапии уровень ПСА уменьшается постепенно, через каждые 3 мес достигая надир в течение года. В группе пациентов после лечения на аппарате «КиберНож» динамика изменения объема предстательной железы отражается на качестве мочеиспускания пациентов, что подтверждается оценкой показателей объема остаточной мочи, при сравнении качества мочеиспускания в группах по шкале IPSS значения сопоставимы. При анализе отдаленных результатов лечения показатели одно-годовой безрецидивной выживаемости в группах сопоставимы, однако через 60 мес безрецидивная выживаемость в группе пациентов после радиохирургии больше на 8,2 % ($p < 0,005$). Показатели одно-годовой онкоспецифической выживаемости сопоставимы. Показатели 5-летней онкоспецифической выживаемости у больных после радиохирургии составили 96,3 %, что на 3,7 % больше, чем после радикального хирургического лечения ($p < 0,005$). **Заключение.** Предложенные варианты лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются безопасными, а высокие показатели онкоспецифической 5-летней выживаемости свидетельствуют об эффективности как радикальной позадилольной нервосберегающей простатэктомии, так и роботизированной стереотаксической лучевой терапии на аппарате «КиберНож»

Ключевые слова: рак предстательной железы, КиберНож, радикальная простатэктомия, роботизированная радиохирургия.

RADICAL PROSTATECTOMY AND ROBOTIC RADIOSURGERY AS TREATMENT OPTIONS FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER

E.A. Kipriyanov^{1,2}, P.A. Karnaukh^{1,2}, I.A. Vazhenin¹, A.V. Vazhenin^{1,2}

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia¹
42, Blyuhera Street, 454000-Chelyabinsk, Russia. E-mail: kipriyanov@list.ru¹
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo Street, 454000-Chelyabinsk, Russia²

Abstract

Purpose: to compare immediate, short-term and long-term treatment outcomes after radical prostatectomy and robotic radiosurgery in patients with localized prostate cancer. **Material and Methods.** The study included 2 groups of patients. Group I patients (n=80) underwent radical surgery (nerve-sparing prostatectomy). Group II patients (n=102) underwent KiberKnife stereotactic robotic radiotherapy. **Results.** Immediate treatment outcomes after both radical prostatectomy and robotic radiosurgery did not demonstrate increased number of postoperative complications and severe radiation-induced injuries. The PSA level decreased and reached a nadir PSA level immediately after radical prostatectomy. After stereotactic radiation therapy, the PSA level decreased gradually every three months, reaching a nadir within a year. In the group of patients receiving CyberKnife treatment, changes in the prostate volume affected the quality of urination, which was confirmed by the assessment of the volume of residual urine. When comparing the quality of urination in treatment groups using the IPSS scale, the values were comparable. No differences in the 1-year disease-free survival rates between groups were found. However, 60 months later, disease free survival rate was higher by 8.2 % in patients treated with radiosurgery than in patients who underwent radical prostatectomy ($p<0.005$). No differences in the 1-year cancer-specific survival rates between the groups were found. In patients, who underwent radiosurgery, the 5-year cancer-specific survival rate was 96.3 % (3.7 % higher than that observed in patients, who underwent radical surgery, $p<0.005$). **Conclusion.** High 5-year survival rates in patients with localized prostate cancer indicate that both radical prostatectomy and KiberKnife stereotactic robotic radiosurgery are safe and effective treatment options.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, robotic radiosurgery, KiberKnife.

Введение

Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ занимает второе место [1–3]. Сегодня доступно большое количество лечебных методик, демонстрирующих схожие показатели эффективности у пациентов с локализованным РПЖ [4, 5]. Среди них радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, роботизированная радиохирurgia [3, 6]. Развитие техники и технологии радикальной простатэктомии направлено на повышение выживаемости пациентов, а также на улучшение функциональных результатов, в первую очередь удержания мочи и, что немаловажно, сохранения эректильной функции [3, 5].

В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу РПЖ. С одной стороны, это объясняется созданием нового оборудования для проведения лучевой терапии, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений. Это можно объяснить такими преимуществами ДЛТ, как отсутствие необходи-

мости госпитализации в стационар, нахождения в реанимации, изменения обычного уклада жизни пациентов. Интерес представляет и тот факт, что в последнее время все больше пациентов самостоятельно делают выбор в пользу лучевой терапии по сравнению с другими методами. Так, в Японии доля больных РПЖ, которые предпочли лучевую терапию другим видам лечения, в период с 1996 по 1998 г. составляла 5,9 %, с 1999 по 2001 г. – 26,5 %, с 2003 по 2005 г. – 41,4 % ($p<0,0001$) [2, 4, 5].

На протяжении последних лет идет активное изучение различных режимов фракционирования лучевой терапии. Это стало возможным как благодаря появлению новых данных о радиобиологии опухолевых тканей, так и в связи с совершенствованием методов доставки излучения к органу-мишени с минимальным риском для окружающих структур. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что клетки РПЖ обладают уникальными радиобиологическими характеристиками [2, 4]. Высказывается предположение о том, что индекс для предстательной железы значительно ниже, чем для прямой кишки и мочевого пузыря, что должно способствовать усилению терапевтического эффекта при использовании меньшего количества фракций с большей

дозой излучения [5, 7]. Одним из подтверждений данной гипотезы является эффективность высокодозной брахитерапии, при которой применяют такие схемы облучения, как 6 фракций по 7 Гр, 9 фракций по 6 Гр и др., что соответствует дозе в 100 Гр и более, подведенной в режиме стандартного фракционирования.

Подведение столь высоких доз излучения возможно не только методом высокодозной брахитерапии, но и с помощью стереотаксической дистанционной лучевой терапии (СтЛТ). Такая технология подразумевает использование систем постоянного визуального контроля за опухолью с применением рентгенографии с возможностью коррекции в случае смещения опухоли в процессе сеанса облучения, доставку конформных пучков излучения, полностью повторяющих контур опухоли, а также возможность создания значительного градиента снижения дозы по мере удаления от опухоли и приближения к критическим структурам [5, 7].

В мире насчитывается 176 установок «КиберНож», из них 115 находятся в клиниках и центрах США, второе место в этом списке занимает Япония – 19 аппаратов, по 6 установок имеют Китай и Южная Корея, в РФ – 4 установки, во Франции и Италии – по 3 установки. На территории РФ лечение локализованного РПЖ методом стереотаксической лучевой терапии, кроме ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», проводится в МНИОИ им. П.А. Герцена, клиниках ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет». Также опубликованы результаты лечения с помощью СтЛТ в «Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. С. Березина» (г. Санкт-Петербург). При медиане наблюдения 24 мес 4-летнего безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена (ПСА) составила 95,8 %, медиана надир по уровню ПСА – 0,48 нг/мл. Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степеней не отмечено.

Цель исследования – сравнить непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения после радикальной простатэктомии и роботизированной радиохирургии у пациентов с локализованным раком предстательной железы.

Материал и методы

Пациенты, вошедшие в исследование с локализованным верифицированным РПЖ, были разделены на две группы:

- I группа – 80 пациентов после проведенного хирургического лечения (радикальная позадилоная нервосберегающая простатэктомия);
- II группа – 102 пациента, которым проведена роботизированная стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож».

Группы были сопоставимы по основным характеристикам: возрасту, уровню общего ПСА, стадии заболевания, дифференцировке опухоли, объему предстательной железы, критериям шкале IPSS. Средний возраст в I группе – $62,6 \pm 4,5$ года, во II группе – $67 \pm 1,5$ года. Распределение по стадиям: в I группе T2aN0M0 стадия установлена у 53,5 % пациентов, во II группе – у 52 %, T2bN0M0 стадия – у 46,5 и 48 % больных соответственно. В I группе аденокарцинома предстательной железы с индексом Глисона 6 (3+3) выявлена у 62,5 %, во II группе – у 79 % пациентов, с индексом Глисона 7 (3+4) – у 38,5 и 21 % соответственно.

Результаты

Непосредственные результаты лечения после радикального хирургического лечения: интраоперационный объем кровопотери – 340–740 мл, кровотечение в ближайшем послеоперационном периоде – в 1,25 % случаев, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – в 1,25 %, гнойно-септические осложнения – в 1,25 %, частичная несостоятельность уретрального анастомоза – в 3,7 % наблюдениях. Продолжительность послеоперационного периода, в среднем, составила 11 койко-дней. Уретральный катетер удалялся у всех пациентов на 10-е сут после операции. Эффективность удержания мочи после удаления уретрального катетера: полное удержание мочи наблюдалось в 92,5 % случаев, частичное недержание – в 6,25 %, недержание мочи – в 1,25 %.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на аппарате «КиберНож», мощность 6 Мэв. Перед предварительным планированием под ультразвуковым контролем трансректально в ткань предстательной железы устанавливали три рентгенконтрастных маркера. Необходимое расстояние между соседними метками – 20 мм, угол – 15° . После этого создавалась 3D-модель и топометрия органов малого таза: предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки. Лучевое лечение проводили в режиме гипофракционирования, РОД составляла 7 Гр до СОД 35 Гр.

При оценке непосредственных результатов стереотаксической лучевой терапии отмечены следующие нежелательные явления: лучевой цистит I ст. – в 9,8 %, лучевой цистит II ст. – в 2,9 %, лучевой ректит I ст. – в 2,9 %, лучевой ректит II ст. – в 2,9 % случаев.

Ближайшие результаты в группах оценены по следующим характеристикам: динамике изменения уровня общего ПСА, объему предстательной железы (в группе пациентов после лучевой терапии), оценке качества мочеиспускания (количеству остаточной мочи, шкалы IPSS), исследовано качество эректильной функции по шкале МИЭФ-5. В I группе исходный уровень ПСА составил 8,8 нг/мл, после операции значение онкомаркера не превышало 0,003 нг/мл. Во II группе уровень ПСА

до лечения в среднем составлял 10 нг/мл. Через 3 мес после СтЛТ этот показатель снизился до 4,3 нг/мл; через 6 мес – до 2,1 нг/мл, через 9 мес – до 1,5 нг/мл, через год после лечения значение ПСА составило 0,8 нг/мл (рис. 1).

Перед проведением хирургического лечения (I группа) объем предстательной железы не превышал в среднем 35 см³. До начала радиохирургии (II группа), объем предстательной железы в среднем составлял 45 см³. Через 3 мес после СтЛТ объем железы не изменился, через 6 и 9 мес объем предстательной железы уменьшился до 34 см³. Через 12 мес объем простаты составлял 37 см³ (рис. 2).

Перед проведением стереотаксической лучевой терапии объем остаточной мочи не превышал

40 мл. Через 3 мес количество остаточной мочи составило 50 мл, через 6 мес – 48 мл, через 9 мес – 50 мл. Через год после проведенного лечения объем остаточной мочи составил 36 мл (рис. 3). Всем пациентам II группы после лучевого лечения для уменьшения инфравезиальной обструкции назначались альфа-блокаторы.

В I группе у пациентов до операции сумма баллов по шкале IPSS в среднем составляла 9,2. Через 3 мес после операции этот показатель равнялся 13 баллам; через 6 мес – 12 баллам; через 9 и 12 мес количество баллов по шкале IPSS не превышало 11.

До стереотаксической лучевой терапии у пациентов II группы сумма баллов по шкале IPSS

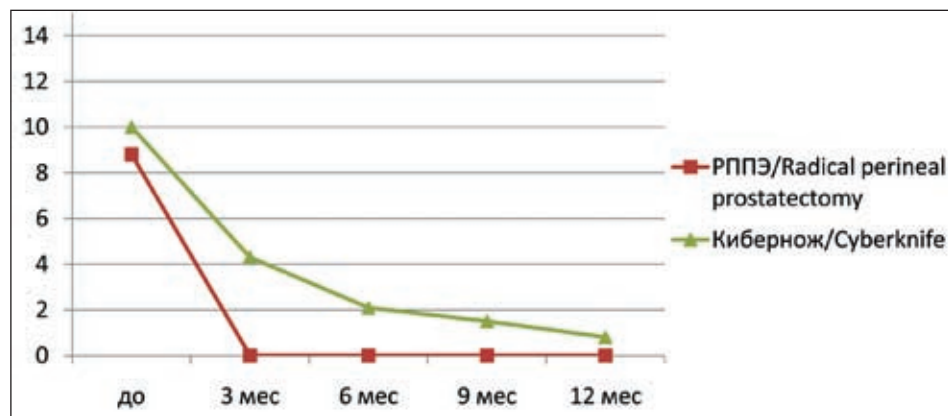


Рис. 1. Динамика изменения показателя общего ПСА
Fig. 1. Changes in the total PSA level

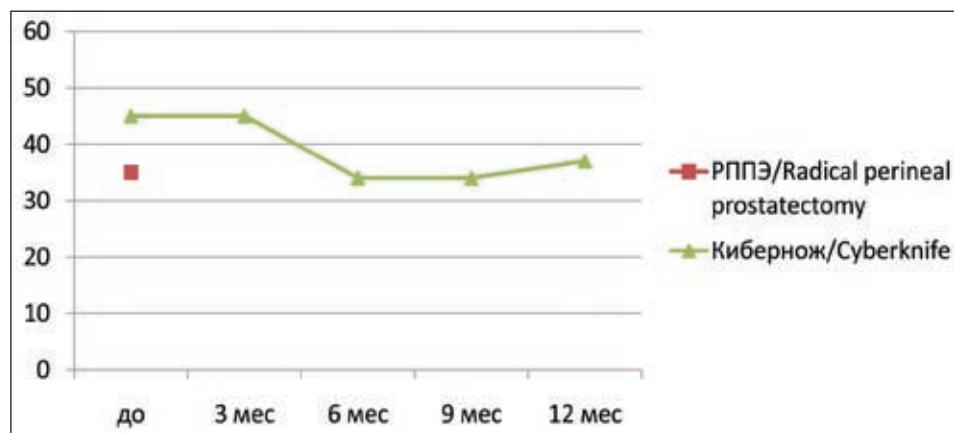


Рис. 2. Динамика изменения объема предстательной железы
Fig. 2. Changes in prostate volume

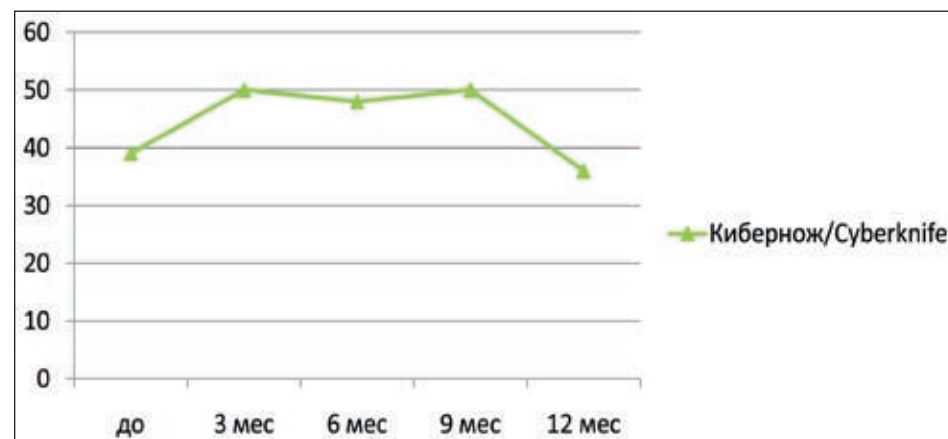


Рис. 3. Динамика изменения объема остаточной мочи после стереотаксической лучевой терапии
Fig. 3. Changes in residual urine volume after stereotactic radiation therapy

составляла 8,5. Через 3 мес после СтЛТ этот показатель увеличился до 12. Через 6 мес значение IPSS – 8,1 балла. Через 9 мес количество баллов по шкале IPSS уменьшилось до 7,5. Через год уровень IPSS не превышал 8 баллов (рис. 4).

Качество эректильной функции оценивалось по шкале МИЭФ-5. В I группе до лечения пациентов со значительной эректильной дисфункцией (5–10 баллов) было 19,5 %, без эректильной дисфункции (21–25 баллов) – 51,2 %. Во II группе до радиохирургии доля пациентов без нарушений эректильной функции составляла 23 %, со значительной эректильной дисфункцией – 37,1 %. У остальных пациентов наблюдалось нарушение эректильной функции различной степени выраженности.

После хирургического лечения (I группа) количество пациентов без эректильной дисфункции снизилось до 4,8 %, тогда как с выраженной дисфункцией увеличилось до 60,9 %. Во II группе эти показатели составили 14 и 51,4 % соответственно.

Отдаленные результаты после лечения оценены сравнением пятилетней безрецидивной (ПСА-рецидив), а также онкоспецифической выживаемости пациентов. В I группе после радикальной простатэктомии безрецидивная одногодичная выживаемость составила 97,5 %, 5-летняя – 80 %. Во II группе после СтЛТ – 100 и 88,2 % соответственно (рис. 5). Онкоспецифическая одногодичная выживаемость в обеих группах равнялась 100 %,

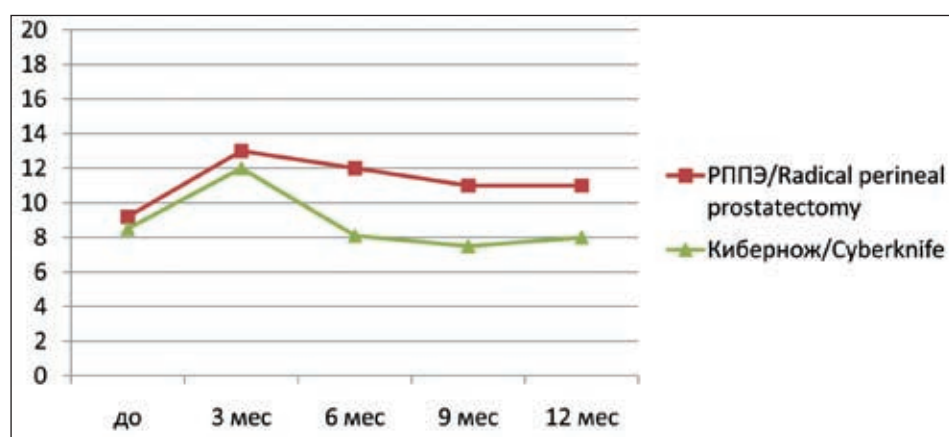


Рис. 4. Оценка по шкале IPSS

Fig. 4. IPSS score

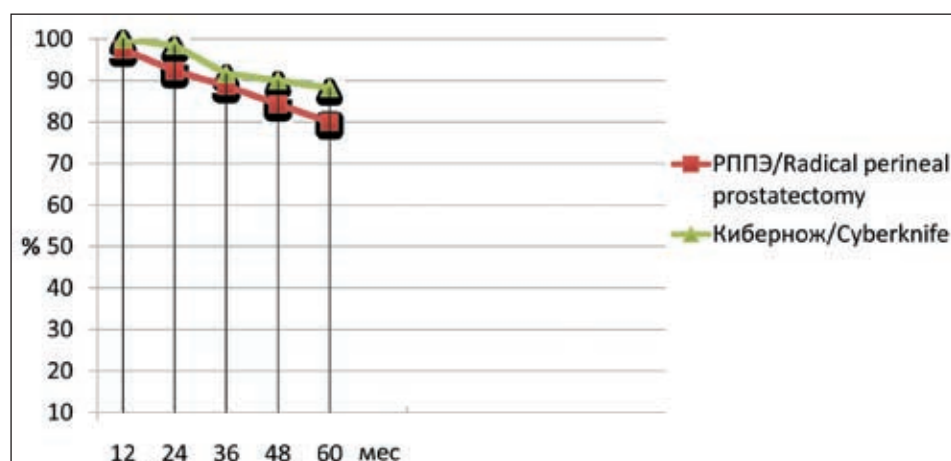


Рис. 5. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группах (ПСА-рецидив)
Fig. 5. Disease-free survival rates in patient groups (PSA recurrence)

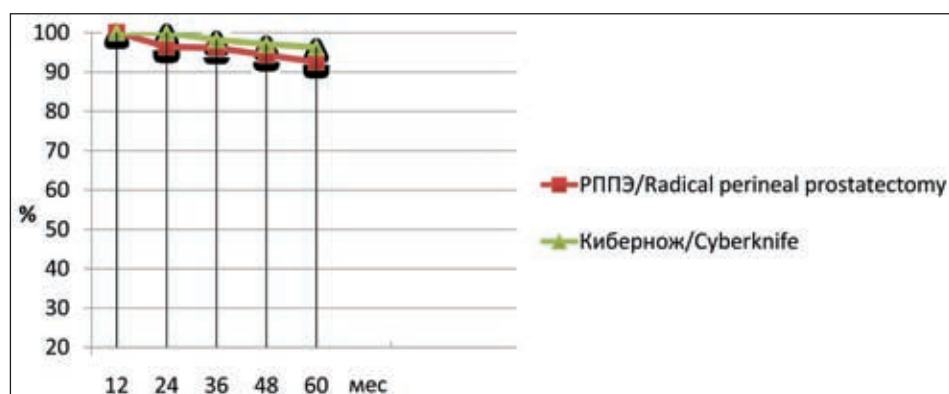


Рис. 6. Показатели онкоспецифической выживаемости
Fig. 6. Cancer-specific survival rates

5-летняя онкоспецифическая выживаемость после простатэктомии составила 92,5 %, после лечения на аппарате «КиберНож» – 96,3 % (рис. 6).

Обсуждение

Представленные методы радикального лечения являются безопасными и эффективными. Непосредственные результаты лечения как после оперативного вмешательства, так и после радиохирургии не сопровождаются значительным количеством побочных послеоперационных или лучевых реакций. При планировании лечения у пациентов с низким и средним риском прогрессирования, при отсутствии выраженной симптоматики со стороны нижних мочевых путей и объеме предстательной железы не более 40–50 см³, данные методики могут быть альтернативой друг другу. При этом радикальное хирургическое лечение выполняется только в условиях круглосуточного стационара, тогда как стереотаксическую лучевую терапию можно проводить и амбулаторно.

После радикальной простатэктомии уровень ПСА уменьшается, достигая надира сразу после лечения. После стереотаксической лучевой терапии уровень ПСА уменьшается постепенно, достигая

надира в течение года. У пациентов после лечения на аппарате «КиберНож» динамика изменения объема предстательной железы отражается на качестве мочеиспускания, что подтверждается при оценке объема остаточной мочи, при сравнении качества мочеиспускания в группах по шкале IPSS значения сопоставимы.

При анализе отдаленных результатов лечения показатели одногодичной безрецидивной выживаемости в группах сопоставимы, однако через 60 мес безрецидивная выживаемость в группе пациентов после радиохирургии больше на 8,2 % ($p < 0,005$). Показатели одногодичной онкоспецифической выживаемости в сравниваемых группах сопоставимы. При этом показатели 5-летней онкоспецифической выживаемости после радиохирургии соответствуют 96,3 %, что на 3,7 % больше, чем после радикального хирургического лечения ($p < 0,005$). Таким образом, отдаленные результаты лечения пациентов лучше в группе после стереотаксической радиохирургии, однако высокие показатели онкоспецифической пятилетней выживаемости в обеих группах свидетельствуют об эффективности применяемых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Важеннин А.В., Карнаух П.А. Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области. Паллиативная медицина и реабилитация. 2008; 2: 26–28. [Vazhenin A.V., Karnaukh P.A. Epidemiology of prostate cancer in the Chelyabinsk region. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2008; 2: 26–28. (in Russian)].
2. 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)].
3. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Вопросы онкологии. 2015; 61(1): 7–13. [Grishina Yu.A., Khmelevsky E.V. Radiotherapy for local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy. Problems in Oncology. 2015; 61(1): 7–13. (in Russian)].

4. Hegemann N.S., Guckenberger M., Belka C., Ganswindt U., Manapov F., Li M. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. Radiat Oncol. 2014 Dec 6; 9: 275. doi: 10.1186/s13014-014-0275-6.

5. Pedicini H., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1; 85(5): e231–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.033.

6. Sanfilippo N.J., Cooper B.T. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. Am J Clin Exp Urol. 2014 Dec 25; 2(4): 286–93.

7. Katz A.J., Kang J. Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol. 2014 Sep 2; 4: 240. doi: 10.3389/fonc.2014.00240.

Поступила/Received 04.12.2018

Принята в печать/Accepted 13.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киприянов Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог урологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). E-mail: kiprijanov@list.ru.

Карнаух Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия).

Важеннин Илья Андреевич, заведующий радиотерапевтическим дневным стационаром, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия).

Важеннин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, ФГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Киприянов Евгений Александрович: набор и статистическая обработка материала, составление черновика рукописи, правка.

Карнаух Петр Алексеевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Важенин Илья Андреевич: набор материала.

Важенин Андрей Владимирович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny A. Kipriyanov, MD, PhD, Oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; assistant of the Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: kipriyanov@list.ru.

Peter A. Karnaukh, MD, DSc, Professor, Head of Urologic Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

Ilya A. Vazhenin, MD, Head of Radiation Therapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia).

Andrey V. Vazhenin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Head of the Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Evgeny A. Kipriyanov: data collection and statistical processing.

Peter A. Karnaukh: critical revision with valuable intellectual content.

Ilya A. Vazhenin: data collection.

Andrey V. Vazhenin: concept design, data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Грушина Т.И., Сидоров Д.Б. Обоснованность междисциплинарного подхода к лечению постмастэктомической лимфедемы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-57-63.

For citation: Grushina T.I., Sidorov D.B. Interdisciplinary approach to the treatment of postmastectomy lymphedema. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 57–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-57-63.

ОБОСНОВАННОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМЫ

Т.И. Грушина, Д.Б. Сидоров

ГАУЗМ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ, г. Москва, Россия
Россия, 105120, г. Москва, Земляной вал, 53. E-mail: tgrushina@gmail.com

Аннотация

Представлено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, объектом которого являлись 80 женщин (возраст $54,9 \pm 8$ лет), перенесших радикальное лечение рака молочной железы и имеющих позднюю постмастэктомическую лимфедему II–IV степени при отсутствии в течение последних 3 мес рожистого воспаления. **Материал и методы.** Оценка степени лимфедемы и результатов ее лечения проводилась по данным водной плетизмографии в относительных единицах (в %), изменение толщины подкожной жировой клетчатки конечности – по данным ультразвукового исследования. Для оценки степени тяжести осложнений липосакции использовалась классификация Clavien – Dindo. Было проведено лечение трех однородных групп больных: в 1-й группе ($n=30$) консервативные методы (переменная пневмокомпрессия конечности, электростимуляция мышц плечевого пояса, магнитотерапия, массаж, лечебная гимнастика, компрессионное бандажирование) проводились в предоперационном периоде, во 2-й группе ($n=30$) – в позднем послеоперационном периоде липосакции, в 3-й группе ($n=20$) проведена липосакция с последующим компрессионным бандажированием. **Результаты.** Значимое уменьшение избыточного объема отека верхней конечности в среднем для всех степеней лимфедемы у больных 1-й группы составило $84,2 \pm 10,0$ %, 2-й группы – $87,8 \pm 9,3$ %, 3-й группы – $72,2 \pm 9,6$ % ($p<0,001$). Регрессия лимфедемы II ст. в 1-й группе составила $94,8 \pm 1,2$ %, во 2-й группе – $96,1 \pm 0,7$ %, в 3-й группе – $82,1 \pm 2,5$ %; регрессия лимфедемы III ст. в 1-й группе составила $81,7 \pm 2,2$ %, во 2-й группе – $86,9 \pm 2,2$ %, в 3-й группе – $65,2 \pm 0,8$ %; регрессия лимфедемы IV ст. в 1-й группе составила $71,0 \pm 2,8$ %, во 2-й группе – $73,4 \pm 2,2$ %, в 3-й группе – $62,6 \pm 4,2$ % ($p<0,001$). Ранние осложнения липосакции I ст. возникли у 5 % больных. Хороший непосредственный результат лечения (уменьшение отека на 50–100 %, снижение толщины подкожно-жировой клетчатки на 50 %) был отмечен у 100 % больных 1-й и 2-й групп и у 90 % больных 3-й группы. Хороший отдаленный результат (через 12–18 мес) отмечен у 93,3 % больных 1-й группы, у 100 % больных 2-й группы и у 55 % больных 3-й группы. **Заключение.** Показано, что только устранение избыточного адипозного компонента без улучшения дренажной функции лимфатической системы, достигаемое за счет физических факторов, не позволяет получить хорошие отдаленные результаты лечения поздней лимфедемы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфедема, липосакция, физиотерапия, реабилитация.

INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF POSTMASTECTOMY LYMPHEDEMA

T.I. Grushina, D.B. Sidorov

Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia
53, Zemlyanoy Val, 105120, Moscow, Russia. E-mail: tgrushina@gmail.com

Abstract

A prospective randomized controlled clinical study included 80 women aged 54.9 ± 8 years, who underwent radical surgery for breast cancer and had late postmastectomy lymphedema (II–IV degree). No evidence of erysipelas was observed for the last 3 months. **Material and Methods.** The severity of lymphedema and treatment outcomes were assessed using water plethysmography in relative units (in %). Changes in the subcutaneous adipose tissue thickness were measured by ultrasound. To assess the severity of liposuction complications, the Clavien–Dindo classification was used. Three homogeneous groups of patients were treated. In Group 1 ($n=30$), conservative methods (intermittent pneumatic compression of the arm, electrostimulation of skeletal muscles, magnetic therapy, massage, therapeutic exercises, compression bandaging) were performed in the preoperative period; in group 2 ($n=30$) – in the late postoperative period of liposuction; in group 3 ($n=20$) liposuction was followed by compression bandaging. **Results.** The average volume excess in the edematous upper extremity significantly decreased, being 84.2 ± 10.0 % in group 1 patients, 87.8 ± 9.3 % in group 2 and 72.2 ± 9.6 % in group 3 ($p<0.001$). The regression rate of grade 2 lymphedema was 94.8 ± 1.2 % in group 1 patients, 96.1 ± 0.7 % in group 2 patients and 82.1 ± 2.5 % in group 3 patients. The regression rate of grades 3 lymphedema was 81.7 ± 2.2 % in group 1, 86.9 ± 2.2 % in group 2 and 65.2 ± 0.8 % in group 3. The regression rate of grades 4 lymphedema was 71.0 ± 2.8 % in group 1, 73.4 ± 2.2 % in group 2 and 62.6 ± 4.2 % in group 3 ($p<0.001$). Early complications of grade 1 liposuction occurred in 5% patients. Favorable immediate treatment outcome (reduction in lymphedema by 50–100 % and reduction in the thickness of subcutaneous fat by 50 %) was noted in 100% of patients of groups 1 and 2 and in 90 % patients of group 3. A good long-term result (after 12–18 months) was observed in 93.3 % of group 1 patients, in 100 % of group 2 patients and in 55 % of group 3 patients. **Conclusions.** The results obtained show that the elimination of excess adipose component without improving the drainage function of the lymphatic system does not lead to good long-term treatment outcomes for late lymphedema.

Key words: breast cancer, lymphedema, liposuction, physiotherapy, rehabilitation.

Введение

Наиболее частое осложнение противоопухолевого лечения рака молочной железы – лимфатический отек (лимфедема) верхней конечности на стороне операции. Ведущей причиной его развития является регионарная лимфодиссекция, которая проводится при различных видах радикальных операций, в том числе и органосохраняющих [1, 2]. В связи с тем, что до недавнего времени при хирургическом лечении рака молочной железы выполнялась только радикальная мастэктомия в различных модификациях, клиницисты зачастую называют отек верхней конечности «постмастэктомическим отеком» или «постмастэктомической лимфедемой». Ее лечение как хронического, прогрессирующего заболевания остается трудной и актуальной проблемой, для решения которой применяются методы либо консервативной, либо хирургической реабилитации. Методы консервативного лечения лимфедемы любой стадии включают различные медикаментозные препараты, эластические и компрессионные изделия, тейпы, массаж, лечебную

гимнастику, физические факторы [3]. Операции лимфодренирующего и резекционного направления выполняются при лимфедеме II–III стадии [4]. Одним из видов резекционных операций является липосакция, при которой удаляются избыточные жировые отложения отеочной верхней конечности [5]. Если по сочетанному применению липосакции с дозированной компрессионной терапией существуют единичные исследования [6], то по комплексному применению ряда физиотерапевтических процедур и липосакции сведений в литературе не обнаружено. Однако можно предположить, что комплексное использование консервативных методов лечения и липосакции поздней постмастэктомической лимфедемы будет эффективнее их самостоятельного применения благодаря воздействию на различные звенья патологического процесса. Включить в разрабатываемый комплекс реабилитационных мероприятий низкочастотных электро- и магнитотерапии пневматическую компрессию, массаж, лечебную гимнастику позволили данные [7] о доказанном отсутствии их отрицатель-

ного влияния на течение основного заболевания у больных раком молочной железы, закончивших радикальное лечение.

Целью исследования было изучение эффективности комплекса консервативных методов и липосакции поздней лимфедемы верхней конечности у больных раком молочной железы.

Материал и методы

Дизайн исследования – открытое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Применялись контроль исходного состояния и активный контроль, а также метод рандомизации – использование таблицы случайных чисел. Объектом исследования были 80 женщин. Критериями включения больных в исследование были: 1) возраст 30–69 лет; 2) рак молочной железы I–IIIc стадии; 3) больные III клинической группы; 4) наличие поздней (более 3–6 мес после операции) постмастэктомической лимфедемы верхней конечности II–IV степени по классификации Т.И. Грушиной (1990–2015) [8]; 5) отсутствие на протяжении последних 3 мес рожистого воспаления; 6) полученное от больной информированное согласие.

Все больные были обследованы до начала лечения, после 15-дневного курса консервативного лечения, на 4–5-е и 12–14-е сут после липосакции, а также через 6–12 мес после курса реабилитации.

Проводились клинические методы обследования: сбор жалоб, анамнеза и осмотр врачом-онкологом, врачом-хирургом и врачом-физиотерапевтом. При оценке степени выраженности отека учитывали увеличение объема конечности, определяемое при водной плетизмографии [8]. Измерение толщины подкожной жировой клетчатки отекающей и здоровой верхней конечности проводилось с помощью ультразвуковых аппаратов MyLab 90 (Esaote, Италия) или Toshiba Aplio 300 (Toshiba, Япония).

При качественной оценке результатов проведенного лечения использовалась общепринятая 5-балльная система: хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный результат, без перемен, ухудшение. При оценке степени тяжести осложнений хирургического вмешательства (липосакции) использовалась рейтинговая классификация Clavien – Dindo (2004) [9]. Данные обрабатывались с помощью программного статистического пакета STATISTICA компании StatSoft.

Консервативные методы лечения больных включали локальные низкочастотные электро- и магнитотерапию, пневматическую компрессию, лечебный массаж, лечебную гимнастику, компрессионное бандажирование.

Локальная низкочастотная магнитотерапия осуществлялась от аппарата «Полюс-101» (ЭМА, Россия), являющегося источником переменного синусоидального магнитного поля (ПемП) частотой 700 и 1000 Гц. Процедура проводилась следую-

щим образом: индукторы-соленоиды располагали контактно вдоль отекающей конечности; применяли прерывистый режим, длительность посылки (паузы магнитного поля) – 1,5 с; величина магнитной индукции составляла 1,5 мТл в геометрическом центре соленоида, длительность процедуры – 15–20 мин. Процедуры проводили ежедневно в течение 15 дней.

Многоканальная низкочастотная электростимуляция мышц плечевого пояса на стороне операции осуществлялась с помощью аппарата «Эсма Комби» (ESMA, Россия) с применением импульсного тока биполярной асимметричной прямоугольной формы. Процедуры проводили следующим образом: больную укладывали на кушетку на живот; первый и второй силиконовые электроды помещали вдоль шейно-грудного отдела позвоночника на уровне CV–ThVI, третий и четвертый электроды располагали в над- и подлопаточной областях; применяли непрерывный режим воздействия, силу тока постепенно увеличивали до появления сокращений мышц. Процедуры проводили в течение 10–15 мин ежедневно. Курс лечения включал 15 процедур.

Перемежающаяся пневматическая компрессия отекающей верхней конечности осуществлялась от аппарата «Лимфа-Э» (Аквита, Россия). Больная принимала горизонтальное положение, на отекающую верхнюю конечность сначала надевали хлопчатобумажный индивидуальный рукав, затем манжетный элемент, диаметр которого регулировали без давления на конечность. Использовали режим «нарастающая волна», устанавливали давление в манжетном элементе не выше 60–80 мм рт. ст., экспозицию – 20–30 с и паузу – 15–20 с. Процедуры проводили ежедневно, в течение 45–60 мин на протяжении 15 дней.

Лечебный массаж отекающей верхней конечности проводился ежедневно в течение 20 мин, 15 процедур на курс лечения. Выполнение процедуры массажа дополняли компрессионным бандажированием отекающей конечности либо компрессионным рукавом со II классом компрессии (23–32 мм рт. ст.). Лечебная гимнастика с длительностью занятий 30–40 мин проводилась ежедневно на протяжении 15 дней.

Липосакция отекающей верхней конечности выполнялась по методике Y.G. Illoyz [10] с применением тонких канюль и разработанного состава для инфильтрации зоны операции и удаления жировой клетчатки, включающего в себя физиологический раствор, 0,5 % раствор напроина и фосфатидилхолина при соотношении 9:1:2 соответственно, 50 мл на 100–150 см³ удаляемой жировой клетчатки. При выполнении липосакции липоаспират эвакуировался в пластиковый прозрачный контейнер, когда он отстаивался, жировая ткань составляла в среднем для всех степеней лимфедемы 965,3 ± 232,7 мл.

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от вида лечения: в 1-й группе (30 больных) консервативные методы проводились в предоперационном периоде, во 2-й группе (30 больных) – в позднем послеоперационном периоде липосакции, в 3-й группе (20 больных) была проведена липосакция с последующим компрессионным бандажированием отеочной конечности.

Результаты

Статистический анализ однородности групп больных показал, что все три группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст – $54,9 \pm 8$ лет), стадии, видам радикального лечения рака молоч-

ной железы, а также по степени, давности, длительности латентного периода поздней лимфедемы, числу эпизодов рожистого воспаления и частоте случаев сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни I–II степени, хронической венозной недостаточности, пиелонефрита, мочекаменной болезни, ожирения, сахарного диабета).

В связи с тем, что представление полученных результатов лечения лимфедемы верхней конечности в абсолютных единицах (в см³) трудно сопоставимо и не позволяет сравнивать эффективность различных реабилитационных технологий, был проведен анализ в относительных единицах

Таблица 1/Table 1

Уменьшение избыточного объема отеочной верхней конечности (в %) в зависимости от способа лечения и степени постмастэктомической лимфедемы
Reduction in the excess edema volume in the upper extremity (%) depending on the treatment method and degree of post-mastectomy lymphedema

Способ лечения/ Treatment method	Число больных/ Number of patients	Лимфедема II степени/ Grade II lymphedema	Лимфедема III степени/ Grade III lymphedema	Лимфедема IV степени/ Grade IV lymphedema
1 группа/Group 1	30	$94,8 \pm 1,2$	$81,7 \pm 2,2^*$	$71,0 \pm 2,8$
2 группа/Group 2	30	$96,1 \pm 0,7$	$86,9 \pm 2,2^*$	$73,4 \pm 2,2$
3 группа/Group 3	20	$82,1 \pm 2,5^*$	$65,2 \pm 0,8^*$	$62,6 \pm 4,2^*$

Примечание: по сравнению с исходными данными все различия внутри каждой группы существенны и статистически значимы ($p < 0,001$);

* – различия статистически значимы по сравнению с показателями других групп ($p < 0,05$).

Note: in comparison with the initial data, all differences within each group are significant and statistically significant ($p < 0,001$);

* – in comparison with data of other groups ($p < 0,05$).

Таблица 2/Table 2

Динамика уменьшения толщины подкожной жировой клетчатки отеочной верхней конечности (в %) в зависимости от способа лечения постмастэктомической лимфедемы

Decrease in the thickness of subcutaneous adipose tissue of the edematous upper extremity (%) depending on the method of treatment of postmastectomy lymphedema

Способ лечения/ Treatment method	Область исследования отеочной верхней конечности/ Region of the upper extremity	Уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки/ Decrease in the thickness of subcutaneous adipose tissue
1-я группа (n=30)/ Group 1	Кисть/Hand	$61,1 \pm 14,9$
	Предплечье/Forearm	$59,1 \pm 11,2$
	Плечо/Shoulder	$42,2 \pm 11,1$
2-я группа (n=30)/ Group 2	Кисть/Hand	$65,2 \pm 12,2$
	Предплечье/Forearm	$79,1 \pm 4,5$
	Плечо/Shoulder	$56,7 \pm 15,9$
3-я группа (n=20)/ Group 3	Кисть/Hand	$70,8 \pm 10,3$
	Предплечье/Forearm	$54,4 \pm 10,2$
	Плечо/Shoulder	$50,2 \pm 16,5$

Примечание: по сравнению с исходными данными все различия внутри каждой группы существенны и статистически значимы ($p < 0,001$).

Note: in comparison with the initial data, all differences within each group are significant and statistically significant ($p < 0,001$).

(в %). Статистически значимое уменьшение избыточного объема отежной верхней конечности в среднем для всех степеней лимфедемы у больных после липосакции составило $72,2 \pm 9,6\%$ ($p < 0,001$), у больных, которым консервативные методы были проведены в предоперационном периоде, – $84,2 \pm 10,0\%$ ($p < 0,001$), в позднем послеоперационном периоде – $87,8 \pm 9,3\%$ ($p < 0,001$). Анализ непосредственных результатов лечения больных с лимфедемой разной степени выраженности выявил следующие изменения (табл. 1). Относительные показатели уменьшения толщины подкожной жировой клетчатки отежной верхней конечности в зависимости от способа лечения лимфедемы представлены в табл. 2.

Ранние осложнения липосакции возникли у 4 (5 %) больных 1-й и 2-й групп. У 2 больных была диагностирована незначительная гематома в месте операции, 2 больных жаловались на гиперестезию в месте операции. Данные осложнения могут быть отнесены к I степени тяжести, а, следовательно, операция малотравматичная.

В связи с тем, что ни у одной больной не было отмечено ухудшения заболевания, а также отсутствия положительной динамики клинико-функциональных изменений, качественная оценка результатов лечения была проведена по категориям хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат. Для каждого положения была проанализирована совокупность клинических данных, показателей антропометрических и ультразвуковых методов исследования.

Хороший результат – отсутствие жалоб на отек верхней конечности на стороне операции, уменьшение избыточного объема отежной верхней конечности на 50–100 %, снижение толщины ее подкожно-жировой клетчатки на 50 % – был отмечен в 1-й группе у 30 (100 %) больных, во 2-й группе – у 30 (100 %), в 3-й группе – у 18 (90 %) пациенток.

Удовлетворительный результат – минимизация клинических проявлений постмастэктомической лимфедемы, уменьшение избыточного объема отежной верхней конечности на 25–50 %, снижение толщины ее подкожно-жировой клетчатки на 25–50 % – был отмечен у 2 (10 %) больных в 3-й группе. Неудовлетворительный результат – сохранение жалоб на отек верхней конечности, уменьшение избыточного объема отежной верхней конечности на 10–25 %, снижение толщины ее подкожно-жировой клетчатки на 10–25 % – не наблюдался ни в одном случае.

При качественной оценке отдаленных (через 12–18 мес) результатов лечения лимфедемы для каждого положения была проанализирована указанная выше совокупность данных с дополнительной оценкой уменьшения частоты эпизодов рожистого воспаления: на 50 % – хороший, на 25–50 % – удовлетворительный, менее 25 % – неу-

довлетворительный результат. Хороший результат был отмечен у 100 % больных, получивших консервативные методы реабилитации в послеоперационном периоде, и у 93,3 % больных, получивших данные методы в предоперационном периоде липосакции (удовлетворительный результат – у 6,7 % больных). После липосакции хороший результат был отмечен у 55 %, удовлетворительный – у 35 %, неудовлетворительный – у 10 % больных.

Обсуждение

Удаление у больных раком молочной железы лимфатических узлов, пересечение лимфатических путей, травма сосудисто-нервного пучка во время радикальных операций и повреждающее лимфатические структуры действие лучевой терапии нарушают лимфодинамику в верхней конечности на нескольких уровнях лимфатической системы, что приводит к потере нормальной резорбционной способности лимфатических капилляров и возникновению лимфедемы. Представления специалистов о преимущественном преобладании жидкости в интерстициальном пространстве при лимфедеме изменились после проведенной шведскими учеными операции на отежной верхней конечности [11]. Было обнаружено, что большая часть избыточной ткани представлена не только лимфатической жидкостью, но и жировой тканью, а хроническая лимфедема в конечном итоге трансформируется из накопления лимфатической жидкости в увеличенное отложение подкожного жира. Для устранения этого избыточного жирового компонента без его повторного отложения была предложена хирургическая коррекция лимфедемы – липосакция. Предваряя сравнительный анализ полученных результатов с данными литературы, следует особо подчеркнуть, что дать однозначный ответ не представляется возможным. Это объясняется тем, что критерии включения больных в исследования, оценка степени выраженности лимфедемы и результатов ее лечения (в абсолютных единицах – см, мл, см³ или крайне редко – в относительных единицах – в %) имеют существенные различия. Учитывая сказанное, полученные нами непосредственные результаты липосакции согласуются с данными тех исследований, где проводилось объемное измерение конечности и среднее снижение отека было представлено в относительных единицах, а именно 109 % [12], 44 % [13] и 86,2–107 % [4]. Что же касается отдаленных результатов полной редукции отека в результате липосакции [15, 16], то проведенное исследование не подтверждает эти данные. Длительное сохранение полученного хорошего результата было отмечено только у 55 % больных. Такое снижение эффективности лечения поздней лимфедемы II–IV степени можно объяснить тем, что только устранение избыточного адипозного компонента – субстрата для накопления внеклеточной жидко-

сти без улучшения крово- и лимфообращения не может полностью восстановить лимфодинамику в отечной верхней конечности. Достижимое за счет физических факторов увеличение скорости лимфатического оттока и тонуса лимфатических сосудов, улучшение дренажной функции лимфатической системы, повышение микронасосной функции скелетных мышц, замедление процессов склерозирования в сочетании с хирургическим удалением гипертрофированной жировой клетчатки и активацией глубоких лимфатических коллекторов конечности позволяют получить хорошие отда-

ленные результаты у 93,3–100 % больных. Сроки начала консервативных мероприятий – в пред- или послеоперационном периоде липосакции – существенно не влияют на эффективность комплексной реабилитации больных раком молочной железы.

Заключение

Комплексное использование консервативных мероприятий и липосакции существенно повышает эффективность реабилитации больных раком молочной железы с поздней лимфедемой верхней конечности II–IV степени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 500–15. doi: 10.1016/S1470-2045-(13)70076-7.
2. Rebegea L., Firescu D., Dumitru M., Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2015 Jan-Feb; 110(1): 33–7.
3. Грушина Т.И. Какой метод физиотерапии постмастэктомической лимфедемы наиболее эффективен? Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94(4): 59–66. [Grushina T.I. What physiotherapeutic method for the treatment of post-mastectomy lymphedema is the most effective? Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy. 2017; 94(4): 59–66. (in Russian)]. doi: 10.17116/kurort201794459-66.
4. Carl H., Walia G., Bello R., Clarke-Pearson E., Hassanein A., Cho B., Sacks J. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* 2017 Jul; 33(6): 412–425. doi: 10.1055/s-0037-1599100.
5. Brorson H. Liposuction in Lymphedema Treatment. *J Reconstr Microsurg.* 2016 Jan; 32(1): 56–65. doi: 10.1055/s-0035-1549158.
6. Schaverien M.V., Munnoch D.A., Brorson H. Liposuction Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg.* 2018 Feb; 32(1): 42–47. doi: 10.1055/s-0038-1635116.
7. Грушина Т.И. Анализ 5–15 -летнего наблюдения за больными раком молочной железы, получившими при реабилитации физиотерапию. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018; 95(2–2): 49–50. [Grushina T.I. Analysis of 5–15 year follow-up for a patient with breast cancer received during rehabilitation by physiotherapy. Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy. 2018; 95(2–2): 49–50. (in Russian)].
8. Грушина Т.И., Куликов А.Г. Методы физической терапии в реабилитации больных раком молочной железы III клинической группы с постмастэктомическим отеком (часть I). Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015; 5: 46–51. [Grushina T.I., Kulikov A.G. The application of the physiotherapeutic methods for the rehabilitation of the women presenting with breast cancer of clinical group III with post-mastectomy oedema (Part I). Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2015; 5: 46–51. (in Russian)].
9. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
10. Illouz Y.G. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1983 Nov; 72(5): 591–7. doi: 10.1097/00006534-198311000-00001.
11. Brorson H., Ohlin K., Olsson G., Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphat Res Biol.* 2006; 4(4): 199–210.
12. Шевела А.И., Любарский М.С., Нимаев В.В., Шумков О.А., Егоров В.А. Новый метод хирургического лечения лимфатических отеков конечностей. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2002; 3: 30–1. [Shevela A.I., Lubarsky M.S., Nimaev V.V., Shumkov O.A., Egorov V.A. A new method for the surgical treatment of lymphatic edema of the extremities. Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. 2002; 3: 30–1. (in Russian)].
13. Damstra R.J., Voesten H.G., Klinkert P., Brorson H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg.* 2009 Aug; 96(8): 859–64. doi: 10.1002/bjs.6658.
14. Schaverien M.V., Munnoch D.A., Brorson H. Liposuction Treatment of Lymphedema. *Semin Plast Surg.* 2018 Feb; 32(1): 42–47. doi: 10.1055/s-0038-1635116.
15. Hoffer M., Ohlin K., Svensson B., Manjer J., Hansson E., Trøeng T., Brorson H. Liposuction Gives Complete Reduction of Arm Lymphedema following Breast Cancer Treatment A 5-year Prospective Study in 105 Patients without Recurrence. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018 Aug 16; 6(8): e1912. doi: 10.1097/GOX.0000000000001912.

Поступила/Received 21.03.2019

Принята в печать/Accepted 19.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грушина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая отделом физических методов лечения, ГАУЗМ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ (г. Москва, Россия). E-mail: tgrushina@gmail.com. SPIN-код: 5275-6509. ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Сидоров Денис Борисович, врач-хирург, ГАУЗМ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Грушина Татьяна Ивановна: концепция и дизайн научного исследования, анализ полученных результатов и их критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Сидоров Денис Борисович: сбор и статистическая обработка материалов, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana I. Grushina, MD, DSc, Head of the Department of Physical Methods of Treatment, Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine (Moscow, Russian). E-mail: tgrushina@gmail.com. SPIN-код: 5275-6509. ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Denis B. Sidorov, MD, Surgeon, Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine (Moscow, Russian).

AUTHOR CONTRIBUTION

Tatiana I. Grushina: study conception and design, data analysis, critical review of the article for important intellectual content, writing of the article.

Denis B. Sidorov: data collection and statistical processing, drafting of manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-64-72
УДК: 616.64:615.28:615.017]-092.9

Для цитирования: Боровская Т.Г., Гольдберг В.Е., Полуэктова М.Е., Щемерова Ю.А., Вычужанина А.В., Григорьева В.А., Коллантай О.В., Камалова С.И. Экспериментальная оценка отдаленных последствий токсического действия цитостатических препаратов на мужскую репродуктивную функцию. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-64-72.

For citation: Borovskaya T.G., Goldberg V.E., Poluektova M.E., Shchemerova Yu.A., Vychuzhanina A.V., Grigoreva V.A., Kollantay O.V., Kamalova S.I. In Vitro assessment of long-term effects of cytotoxic drugs on male reproductive function. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 64–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-64-72.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Т.Г. Боровская¹, В.Е. Гольдберг², М.Е. Полуэктова¹, Ю.А. Щемерова¹,
А.В. Вычужанина¹, В.А. Григорьева¹, О.В. Коллантай¹, С.И. Камалова¹

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634028, пр. Ленина, 3. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Целью исследования явилась сравнительная оценка отдаленных токсических эффектов цитостатических препаратов (антрациклиновых антибиотиков, ингибиторов топоизомеразной активности, комплексных соединений платины и таксанов) на мужскую репродуктивную функцию. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на крысах-самцах сток Вистар, возраст 2,5 мес. Животным вводили в максимально-переносимой дозе следующие цитостатические препараты: Вепезид (этопозид, Teva, Израиль), Иринотекан (Кампто, Rhone-Poulens, Великобритания), Карбоплатин (кемокарб, Дабур Индия Лтд, Индия), Паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), Платидиам (Lachema, Чехия), Фарморубицин (Farmitalia, Carlo Erba). Оценка репродуктивного статуса проводилась через 90 и 180 сут после их введения, что соответствует токсическому действию на сперматогонию. Оценивались способность к зачатию, продуктивность сперматогенеза, жизнеспособность оплодотворенной яйцеклетки. Для определения чувствительности разных типов сперматогоний к действию препаратов проводилось изучение динамики численности их клеточной популяции через 2, 5, 10, 15, 30, 90 и 180 сут после начала эксперимента. **Результаты.** В отдаленные сроки после введения крысам-самцам фарморубицина и паклитаксела выявлялось полное (фарморубицин) или частичное (паклитаксел) снижение способности к зачатию, обусловленное олигоспермией. Снижение продуктивности сперматогенеза носило обратимый характер. У крыс, получавших ингибиторы топоизомеразной активности, способность к зачатию сохранялась, но наблюдалась, судя по общему количеству сперматозоидов, недостаточность сперматогенеза. В отдаленные сроки после введения комплексных соединений платины воспроизводящая функция не снижалась, продуктивность сперматогенеза соответствовала контрольным значениям. Степень выраженности токсических эффектов на гонады определялась чувствительностью разных типов сперматогоний к действию препаратов. Фарморубицин и паклитаксел оказывали выраженное токсическое действие на стволовые сперматогонияльные клетки. Паклитаксел и карбоплатин индуцировали доминантные летальные мутации в сперматогониях, но с течением времени вероятность появления гамет, несущих генетические повреждения, несовместимые с жизнью, снижалась.

Ключевые слова: цитостатические препараты, состояние репродуктивной системы, отдаленные токсические эффекты, крысы.

IN VITRO ASSESSMENT OF LONG-TERM EFFECTS OF CYTOTOXIC DRUGS ON MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

T.G. Borovskaya¹, V.E. Goldberg², M.E. Poluektova¹, Yu.A. Shchemerova¹,
A.V. Vychuzhanina¹, V.A. Grigoreva¹, O.V. Kollantay¹, S.I. Kamalova¹

E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia¹

3, Lenina Street, 634028-Tomsk, Russia. E-mail: repropharm@yandex.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was a comparative assessment of long-term toxic effects of cytotoxic drugs (anthracycline antibiotics, topoisomerase activity inhibitors, platinum and taxane complex compounds) on male reproductive function. **Material and Methods.** 2.5-month-old male Wistar rats were used in the experiment. The following cytotoxic drugs were administered to animals in the maximum tolerated dose: Vepesid (etoposide, Teva, Israel), Irinotecan (Campto, Rhone-Poulenc, Great Britain), Carboplatin (kemoкарб, Dabur India Ltd., India), Paclitaxel (mitotax, Dr. Reddy's, India), Platidium (Lachema, Czech Republic), Pharmorubicin (Farmitalia, Carlo Erba). The reproductive status was assessed 90 and 180 days after administration of cytotoxic drugs. The fertilizing ability, productivity of spermatogenesis and the viability of a fertilized egg were evaluated. To determine the sensitivity of different types of spermatogonia to the drugs, we studied the dynamics of the number of their cell populations 2, 5, 10, 15, 30, 90 and 180 days after starting the experiment. **Results.** In long-term follow-up following administration of farmorubicin and paclitaxel to male rats, a complete (pharmacorubicin) or partial (paclitaxel) decrease in the fertilizing ability due to oligospermia was detected. The decrease in spermatogenesis productivity was reversible. In rats treated with topoisomerase activity inhibitors, the fertilizing ability was preserved, however spermatogenic failure was also seen, as judged by the total sperm number. In the long term after the administration of platinum complexes, no decline in the reproductive function was observed, and the spermatogenesis productivity corresponded to the control values. The severity of toxic effects on gonads was determined by the sensitivity of different types of spermatogonia to the action of drugs. Pharmorubicin and paclitaxel exerted a pronounced toxic effect on stem spermatogonial cells. Paclitaxel and carboplatin induced dominant lethal mutations in spermatogonia, but the likelihood of gametes bearing genetic damage incompatible with life decreased over time.

Key words: cytotoxic drugs, reproductive system status, long-term toxic effects, rats.

Успехи химиотерапевтического метода лечения злокачественных новообразований и наличие высокого риска утраты репродуктивной функции послужили основанием для развития в медицине направления, которое изучает возможность сохранения способности к деторождению у пациентов, перенесших химиотерапию [1]. Оно получило название онкофертильность и существует уже более 10 лет. Создан консорциум онкофертильности, который представляет собой межнациональный междисциплинарный проект, предназначенный для изучения репродуктивного здоровья пациентов, выживших после лечения онкологического заболевания [2]. Задачами этого проекта является прогнозирование репродуктивных рисков различных видов химиотерапевтических воздействий; изучение механизмов их гонадотоксического действия; поиск методов сохранения фертильности у пациентов, получавших противоопухолевые препараты.

Криоконсервация семенной жидкости перед химиотерапией как способ сохранения возможности деторождения у мужчин уже достаточно давно используется в клинической практике. Несмотря на надежды, связанные с безопасностью эффективной

заморозки тканей половых желез, она оправдывает себя далеко не во всех случаях [3, 4]. Следует отметить невысокую комплаентность этого метода, которую связывают с необходимостью принятия пациентом решения о криоконсервации до начала лечения, когда все его устремления направлены на излечение основного заболевания [5]. Другие стратегии управления онкофертильностью пока находятся на стадии разработки [6]. Одним из способов сохранения фертильности пациентов после химиотерапии является использование менее токсичных цитостатических препаратов, не снижающих эффективность лечения [7]. Этот способ уже применяется в клинической практике, в частности при лечении болезни Ходжкина [4]. В настоящее время проводится активный поиск лекарственных средств для снижения гонадотоксических эффектов цитостатических препаратов [4, 8, 9].

Основой для решения задач онкофертильности являются экспериментальные исследования. Они позволяют выявить степень выраженности гонадотоксичности отдельного препарата, чего нельзя сделать в условиях полихимиотерапии; получить информацию о механизмах гонадотоксического действия каждого из них, что может

служить основанием для поиска патогенетически обоснованных путей фармакологической коррекции. Экспериментальная оценка степени выраженности инфертильности на фоне разных видов цитостатического воздействия позволяет сделать прогноз репродуктивных рисков используемого вида химиотерапии, что является актуальным при решении вопроса о криоконсервации и для модификации химиотерапии.

Установлено, что основной причиной инфертильности мужчин после химиотерапии является азооспермия [4]. В исследованиях M.L. Meistrich [10] показано, что азооспермия в отдаленные сроки после химиотерапии связана с гибелью либо цитогенетическими нарушениями сперматогоний, в том числе стволовых сперматогонимальных клеток (ССК). Окончательное восстановление процесса созревания мужских половых клеток зависит от выживания ССК, способности их к регенерации и дифференцировке. В настоящее время получены убедительные экспериментальные доказательства того, что наиболее гонадотоксичными являются алкилирующие соединения, к которым ССК проявляют высокую чувствительность [11–13]. Отдаленные репродуктивные эффекты многих других препаратов (комплексных соединений платины, антрациклинов, ингибиторов топоизомеразной активности и др.), широко применяемых в настоящее время в клинике, являются недостаточно изученными [8].

Целью исследования явилась сравнительная оценка отдаленных токсических эффектов цитостатических препаратов (антрациклиновых антибиотиков, ингибиторов топоизомеразной активности, комплексных соединений платины и таксанов) на мужскую репродуктивную функцию.

Материал и методы

Эксперименты проведены на аутбредных крысах-самцах сток Вистар ($n=435$), возраст 2,5 мес. Для изучения способности к зачатию дополнительно использовались крысы-самки ($n=480$). Животные были получены из отдела экспериментальных биологических моделей «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга», г. Томск. Крысы содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), а также в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 № 199 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Оценивались отдаленные последствия на сперматогенез цитостатических средств с различным механизмом действия: а) алкилирующих молекулу ДНК (комплексные соединения платины – КСП, платидиам, карбоплатин); б) интеркалирующих между двумя парами оснований (антрациклиновые

антибиотики, фарморубин); в) ингибирующих топоизомеразную активность (ИТА, вепезид, иринотекан); г) индуцирующих образование дефектных микротрубочек (таксаны, паклитаксел). Оценка репродуктивного статуса проводилась через 90 и 180 сут после их введения, что соответствует токсическому воздействию на сперматогонию. Определялись способность к зачатию, продуктивность сперматогенеза, жизнеспособность оплодотворенной яйцеклетки. Для сравнения чувствительности разных типов сперматогоний к действию препаратов проводилось исследование динамики численности клеточной популяции нормальных сперматогоний через 2, 5, 10, 15, 30, 90 и 180 сут после цитостатического воздействия.

Животные были разделены на 7 групп (по 10–15 особей в каждой), одна из которых составила группу интактных животных (фон). Цитостатические препараты вводили однократно внутривенно в максимально переносимых дозах (МПД), которые составили для Вепезида (этопозид, Teva, Израиль) – 30 мг/кг, Иринотекана (Кампто, Rhone-Poulenc, Великобритания) – 30 мг/кг, Карбоплатина (кемокарб, Дабур Индия Лтд, Индия) – 60 мг/кг, Паклитаксела (митотакс, Dr. Reddy's, Индия) – 4,6 мг/кг, Платидиама (Lachema, Чехия) – 4 мг/кг, Фарморубина (Farmitalia, Carlo Erba) – 7,5 мг/кг.

Способность к зачатию оценивалась с помощью индекса беременности. С этой целью крыс-самцов, получавших препараты, подсаживали к интактным крысам-самкам на протяжении 10 дней в соотношении 1 самец : 2 самки. Спаривание регистрировали с помощью вагинальных мазков. На 20-й день после ссаживания крыс-самок подвергали эвтаназии, вскрывали, устанавливали факт беременности. Индекс беременности вычисляли как процентное отношение числа беременных самок к числу оплодотворенных. Для определения наличия в мужских половых клетках генетических повреждений, несовместимых с жизнью (доминантных летальных мутаций, ДМЛ), у беременных крыс-самок подсчитывали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и мертвых плодов (из расчета на 1 самку). Далее определяли показатели постимплантационной смертности [14].

Продуктивность сперматогенеза определяли по общему количеству сперматозоидов (ОКС), приходящихся на хвостовую часть придатка семенника. С этой целью часть крыс-самцов (по 5 в каждой группе) подвергали эвтаназии, извлекали хвостовую часть придатка семенника. Для определения ОКС, приходящегося на придаток, использовали гомогенизированную клеточную взвесь хвостовой части придатка семенника в дозированном количестве физиологического раствора с применением лейкоцитарного меланжера и камеры Горяева [14]. Определение количества источников пролиферативного пула сперматогенеза проводили путем

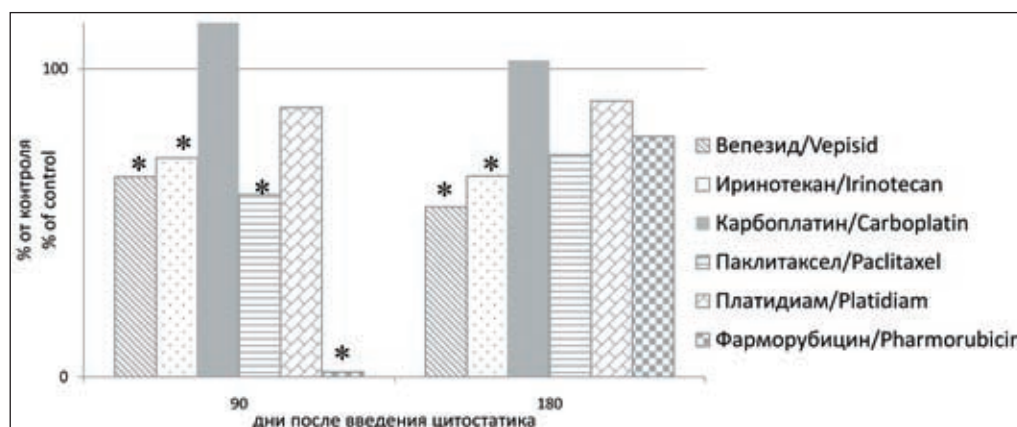


Рис. 1. Общее количество сперматозоидов в отдаленные сроки после введения цитостатических препаратов.

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

Fig. 1. The total sperm number in the long-term follow-up after injection of cytotoxic drugs.

Notes: * – statistically significant differences compared to control.

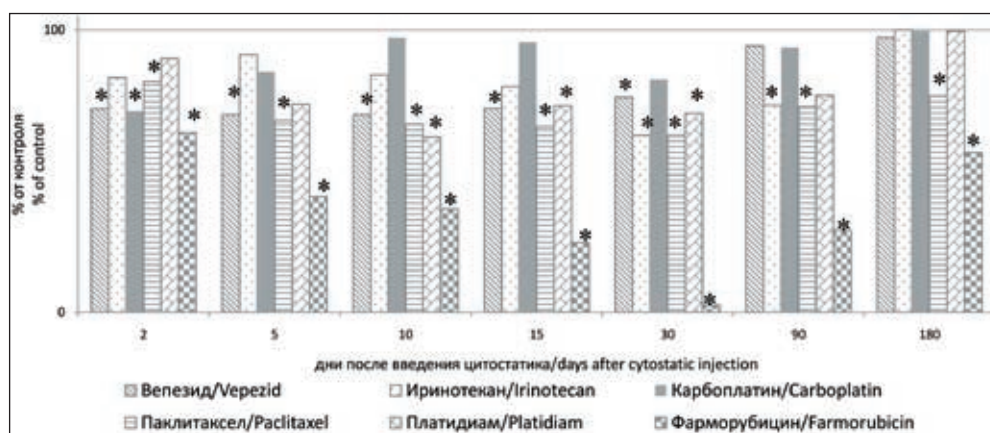


Рис. 2. Численность клеточной популяции нормальных сперматогоний в ранние и отдаленные сроки после введения цитостатических препаратов. Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем

Fig. 2. The number of cell populations of normal spermatogonia in the early and long-terms after injection of cytotoxic drugs.

Notes: * – statistically significant differences are significant compared to control

подсчета на гистологических срезах численности клеточной популяции нормальных сперматогоний. С этой целью после эвтаназии у крыс-самцов извлекали семенники, фиксировали их в жидкости Карнуа, готовили парафиновые срезы, толщиной 5 мкм, затем окрашивали их гематоксилин-эозином. На срезе семенника определяли численность клеточной популяции нормальных сперматогоний (расчет проводили на 100 канальцев) [14].

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты оценки интегральных показателей генеративной функции крыс-самцов в отдаленные сроки после воздействия различных цитостатиков представлены в таблице. Установлено, что способность к зачатию через 60 и 90 сут сохранялась на

уровне фоновых значений в группах крыс, получавших КСП (платидиам, карбоплатин) и ИТА (вепезид, иринотекан). У животных, которым вводили антрациклиновый антибиотик и таксан-содержащий препарат, выявлялся промежуток временной стерильности (полной, частичной). Так, через 60 сут после введения фарморубицина infertility выявлялась в 100 % случаев. В группе животных, которые получали паклитаксел, этот эффект наблюдался у 31 % крыс. Через 6 мес после начала опыта способность к зачатию восстанавливалась.

Продуктивность сперматогенеза оказалась сниженной на 90-е сут после введения фарморубицина, паклитаксела и ингибиторов топоизомеразной активности (рис. 1). Особенно низкие значения этого показателя (1,56 % от контрольных значений) выявлялись у животных, получавших фарморубицин. После введения паклитаксела ОКС у крыс составляло 55 % от контроля, вепезида и иринотекана – 65 и 71 %. Продуктивность сперматогенеза

у крыс, получавших КСП, в отдаленные сроки после их введения не снижалась. Через 180 сут после начала эксперимента недостаточность сперматогенеза невысокой степени выраженности сохранялась у животных, получавших ИТА. При подсчете количества нормальных сперматогоний (рис. 2) в ранние и отдаленные сроки после введения фарморубицина наблюдалось их прогрессирующее снижение (на 75 % от контроля) вплоть до 30-го дня опыта. Впоследствии этот показатель медленно возрастал и через 180 сут после начала опыта так и не достигал контрольных значений. В семенниках крыс, получавших паклитаксел, количество нормальных сперматогоний оказалось сниженным (на 30–35 % от контрольных значений) как в ранние, так и в отдаленные сроки (90 и 180 сут) после начала эксперимента (рис. 2).

Сходные значения этого показателя выявлялись в течение первых 30 сут эксперимента у животных, которым вводили вепезид, но впоследствии ОКС восстанавливалось до контрольного уровня (рис. 2). На фоне использования иринотекана количество нормальных сперматогоний достоверно сокращалось к 30-му дню опыта и осталось сниженным через 90 сут после его введения. Введение КСП приводило к сокращению количества сперматогоний только в ранние сроки после введения (рис. 2).

Показатели постимплантационной гибели у интактных крыс-самок, скрещенных с крысами-самцами в отдаленные сроки после введения исследуемых антибластомных средств, представлены в табл. 1. Установлено, что постимплантационная смертность возрастала (в 2–3,4 раза) через 90 сут после введения паклитаксела и карбоплатина. Через 6 мес после начала эксперимента значение этого показателя в экспериментальных группах не отличались от контрольных значений.

Обсуждение

Анализ полученных данных позволяет заключить, что исследуемые виды цитостатических воздействий не приводили к необратимой инфертильности, как это характерно для большинства алкилирующих соединений. В этой связи следует отметить, что в отдаленные сроки после введения КСП, которые по своему механизму действия также алкилируют молекулу ДНК, риск снижения способности к зачатию, судя по результатам настоящего исследования, не подтвердился. Частичная, либо полная временная инфертильность наблюдалась у животных, получавших антрациклиновый антибиотик и таксансодержащий препарат. Судя по ОКС, угнетение способности к зачатию после использования фарморубицина и паклитаксела обусловлено выраженной олигоспермией. Обращает на себя внимание тот факт, что в отдаленные сроки после введения ИТА также выявлялась олигоспермия. Однако это не при-

водило к снижению способности к зачатию. Это обусловлено, очевидно, незначительной степенью выраженности этого эффекта и высокой степенью надежности репродуктивной системы, которая обеспечивается многочисленным дублированием мужских половых клеток.

Судя по индексам беременности и ОКС, токсичность исследуемых цитостатических средств убывала в следующем порядке: фарморубицин→паклитаксел→вепезид→иринотекан – и не выявлялась после использования КСП. Сопоставляя значения ОКС с динамикой количества нормальных сперматогоний, можно утверждать, что олигоспермия обусловлена токсическим действием на источники пролиферативного пула сперматогенеза. Прогессирующее существенное опустошение (в течение 30 сут после начала опыта) численности клеточной популяции нормальных сперматогоний выявлялось в семенниках животных, получавших фарморубицин, что является, очевидно, результатом существенного повреждения и гибели ССК. По данным Н. Beaud et al. [15], сходным действием на ССК обладает другой антрациклиновый антибиотик – доксорубицин. Паклитаксел также приводил к сокращению количества источников пролиферативного пула сперматогенеза (в меньшей степени, чем фарморубицин). Этот токсический эффект проявлялся на протяжении всех сроков исследований, что также свидетельствует о повреждении ССК. Эти данные подтверждают результаты исследований, проведенных Сухачевой и соавт. [16]. ИТА вызывали длительное (до 90 сут) сокращение (до 30 %) численности клеточной популяции нормальных сперматогоний, что также является результатом повреждения ССК. После введения КСП этот показатель снижался только в ранние сроки после их введения, следовательно, существенно токсическому действию подвергались только дифференцированные сперматогонии. Обобщая сказанное, можно отметить, что чувствительность ССК к действию исследуемых препаратов убывала в следующем порядке: фарморубицин→паклитаксел→вепезид→иринотекан. В такой же последовательности убывала способность к зачатию. Это позволяет заключить, что чувствительность разных типов сперматогоний к действию препарата имеет прогностическую значимость для заключения о возможных его отдаленных последствиях для воспроизводящей функции, что подтверждает результаты исследований, полученных Meistrich [10].

Факт повышения эмбриональной смертности, обусловленной мужским фактором, выявленный на фоне использования паклитаксела и карбоплатина, свидетельствует о сокращении репродуктивного потенциала животных за счет наличия в спермиях генетических повреждений, несовместимых с жизнью. Их выявление в отдаленные сроки после начала опыта является результатом генотоксических эффектов на сперматогонии. Способность

Таблица/Table

Состояние генеративной функции крыс-самцов в отдаленные сроки (90 и 180 сут) после введения цитостатических препаратов
Generative function of male rats 90 and 180 days after injection of cytotoxic drugs

Название препарата/ Name of the drug	Способность к зачатию, % (индекс беременности, опыт/контроль)/ Ability to get pregnant, % (fertility index, study/control groups)		Постимплантационная смертность, % (опыт/контроль)/ Post-implantation mortality, % (study/control groups)		Прогноз в отношении состояния репродуктивной функции. Оценка влияния на сперматогонию/ The prognosis regarding the state of reproductive function. Assessment of the effect on spermatogonia
	90 сут/ days	180 сут/ days	90 сут/ days	180 сут/ days	
Фарморубицин/ Farmorubicin	<u>0,00*</u> 100,00	<u>95,00</u> 100,00	«---»	<u>4,19 ± 1,34</u> 5,12 ± 2,40	Временная инфертильность (в 100 % случаев) с последующим длительным восстановлением. Значительное повреждение ССК/Temporary infertility (in 100 % of cases) with subsequent long-term recovery. Significant damage to spermatogonial stem cells (SSCs).
Паклитаксел/ Paclitaxel	<u>78,95*</u> 95,00	<u>100,00</u> 94,12	<u>17,59 ± 4,94*</u> 5,16 ± 1,71	<u>4,39 ± 2,79</u> 2,93 ± 1,54	Временная инфертильность (в 30 % случаев) с длительным восстановлением, повышенная вероятность самопроизвольного прерывания беременности. Повреждение ССК средней степени выраженности/Temporary infertility (in 30 % of cases) with prolonged recovery, increased likelihood of spontaneous abortion. Damage to SSCs of moderate severity
Платидиам/ Platidiam	<u>94,90</u> 90,00	<u>94,40</u> 90,00	<u>5,41 ± 1,86</u> 5,63 ± 1,55	<u>7,16 ± 1,55</u> 4,51 ± 3,62	Фертильность сохранена. Повреждение дифференцированных сперматогоний/Fertility preservation, damage to differentiated spermatogonia
Карбоплатин/ Carboplatin	<u>82,30</u> 95,00	<u>95,00</u> 100,00	<u>21,69 ± 6,79*</u> 10,91 ± 4,81	<u>10,74 ± 3,62</u> 6,51 ± 3,32	Фертильность сохранена, есть вероятность самопроизвольного прерывания беременности. Повреждение ССК (ДЛМ)/Fertility preservation, likelihood of spontaneous abortion. Damage to SSCs
Вепезид/ Vepezid	<u>87,50</u> 89,47	<u>78,57</u> 94,74	<u>21,18 ± 7,20</u> 10,92 ± 3,70	<u>26,44 ± 13,8</u> 8,33 ± 3,21	Фертильность сохранена. Частичное повреждение ССК незначительной степени выраженности/Fertility preservation, partial damage to SSCs of mild severity
Иринотекан/ Irinotecan	<u>88,24</u> 89,47	<u>80,00</u> 94,74	<u>13,48 ± 3,06</u> 10,92 ± 3,70	<u>19,39 ± 8,00</u> 8,33 ± 3,21	Фертильность сохранена. Частичное повреждение ССК незначительной степени выраженности/Fertility preservation, partial damage to SSCs of mild severity

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем; «---» – данные отсутствуют, т.к. зачатия не зафиксировано/
 Notes: * – statistically significant differences compared to control; «---» – no dates, due to no conceiving.

к индукции ДМЛ у цитостатических препаратов описана в литературе [17–19]. В человеческой популяции гибель оплодотворенной яйцеклетки будет проявляться в виде самопроизвольного прерывания беременности. Тот факт, что с течением времени (6 мес) уровень постимплантационной гибели снижается, является, безусловно, чрезвычайно позитивным.

Анализ полученных данных позволяет сделать репродуктивные прогнозы в отношении каждого из исследуемых препаратов (табл. 1). Эти прогнозы являются во всех случаях благоприятными с точки зрения возможности восстановления способности к деторождению. Степень выраженности и характер отдаленных последствий действия цитостатических препаратов на воспроизводящую функцию

не зависят от их принадлежности к определенному классу химических соединений, а определяются индивидуальным химическим строением препарата. Они могут различаться и в пределах одного класса химических соединений.

Заключение

В отдаленные сроки после введения крысам-самцам фарморубицина и паклитаксела выявляется полная (фарморубицин) или частичная (паклитаксел) инфертильность, носящая обратимый характер. Инфертильность животных обусловлена олигоспермией. У крыс, получавших ИТА, способность к зачатию сохраняется, но наблюдается

незначительное снижение продуктивности сперматогенеза. В отдаленные сроки после введения КСП способность к зачатию не снижается, ОКС находилось в пределах нормальных значений. Степень выраженности репродуктивных токсических эффектов цитостатических препаратов зависит от чувствительности разных типов сперматогоний к их повреждающему действию. Наибольшее влияние на сперматогонии оказывает фарморубицин. Паклитаксел и карбоплатин обладают способностью индуцировать ДМЛ в сперматогониях, но с течением времени вероятность появления гамет, несущих генетические повреждения, несовместимые с жизнью, снижается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоров С.В., Браве Ю.И., Чернущ Н.Ю. Правовые аспекты осуществления репродуктивной функции больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(3): 72–76. [Sidorov S.V., Bravve Y.I., Chernush N.Y. The legal aspects of reproductive function of breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(3): 72–76. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-72-76.
2. De Vos M., Smitz J., Woodruff T.K. Fertility preservation in women with cancer. Lancet. 2014; 384(9950): 1302–10. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60834-5.
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Онкофертильность: возможность сохранения репродуктивной функции у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013; 59(5): 555–564. [Boyarsky K.Yu., Gaidukov S.N. Oncofertility: the ability to preserve reproductive function in cancer patients. Problems in Oncology. 2013; 59(5): 555–564. (in Russian)].
4. Kenney L.B., Cohen L.E., Shnorhavorian M., Metzger M.L., Lockart B., Hijiya N., Duffey-Lind E., Constine L., Green D., Meacham L. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012 Sep 20; 30(27): 3408–16. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6938.
5. Achille M.A., Rosberger Z., Robitaille R., Lebel S., Gouin J.P., Bultz B.D., Chan P.T. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: the perspective of survivors and health care professionals. Human Reproduction. 2006; 21(12): 3206–3216. doi: 10.1093/humrep/del307.
6. Melan K., Amant F., Veronique-Baudin J., Joachim C., Janky E. Fertility preservation healthcare circuit and networks in cancer patients worldwide: what are the issues? BMC Cancer. 2018 Feb 17; 18(1): 192. doi: 10.1186/s12885-018-4046-x.
7. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Лисянская А.С. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков. Онкопедиатрия. 2014; 1(4): 40–48. [Belogurova M.B., Dinikina Y.C., Lisanskaya A.S. Complications of Anticancer Therapy on the Part of the Reproductive Function in the Treatment of Cancer in Boys. Onkopediatria. 2014; 1(4): 40–48. (in Russian)].
8. Armenian S.H., Landier W., Hudson M.M., Robison L.L., Bhatia S.; COG Survivorship and Outcomes Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(6): 1063–1068. doi:10.1002/pbc.24422.
9. Kotzur T., Benavides-Garcia R., Mecklenburg J., Sanchez J.R., Reilly M., Hermann B.P. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) promotes spermatogenic regeneration from surviving spermatogonia after high-dose alkylating chemotherapy. Reprod Biol Endocrinol. 2017 Jan 11; 15(1): 7. doi: 10.1186/s12958-016-0226-1.
10. Meistrich M.L. The Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis in Humans. Fertil Steril. 2013 Nov; 100(5): 1180–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.010.
11. Винокуров А.В. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. Клиническая онкогематология. 2013; 6(3): 258–273. [Vino-
nokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and male fertility disorders. Clinical Oncohematology. 2013; 6(3): 258–273. (in Russian)].
12. Smart E., Lopes F., Rice S., Nagy B., Anderson R.A., Mitchell R.T., Spears N. Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. Sci Rep. 2018 Jan 29; 8(1): 1773. doi: 10.1038/s41598-018-19761-9.
13. Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M., Oeffinger K.C., Sklar C.A., Donaldson S.S., Ginsberg J.P., Kenney L.B., Levine J.M., Robison L.L., Shnorhavorian M., Stovall M., Armstrong G.T., Green D.M. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2016 May; 17(5): 567–76. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3.
14. Дурнев А.Д., Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Шреде О.В., Гуськова Т.А., Верстакова О.Л., Сюбаев Р.Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2013. С. 80–93. [Durnev A.D., Smol'nikova N.M., Skosyreva A.M., Shrede O.V., Gus'kova T.A., Verstakova O.L., Syubaev R.D. Guidelines for the study of reproductive toxicity of drugs. Preclinical Drug Research Guide. Moscow, 2013. P. 80–93. (in Russian)].
15. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia. Reproduction. 2017 Jun; 153(6): 725–735. doi: 10.1530/REP-17-0005.
16. Сухачева Т.В., Бозуш Т.А., Коломиец О.Л. Повреждающее действие таксола на сперматогенез мыши. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001; 132(11): 554–560. [Sukhacheva T.V., Bogush T.A., Kolomiets O.L. Povrezhdayushchee deistvie taksola na spermatogenez myshi. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2001; 132(11): 554–560. (in Russian)].
17. Дурнев А.Д., Серединин С.Б. Мутагены: Скрининг и фармакологические профилактика воздействий. М., 1998. 326 с. [Durnev A.D., Seredinin S.B. Mutagens: Screening and pharmacological prophylaxis of effects. Moscow, 1998. 326 p. (in Russian)].
18. Гольдберг Е.Д., Боровская Т.Г., Полуэктова М.Е. Влияние противоопухолевых препаратов на потомство. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 4: 437–439. [Gol'dberg E.D., Borovskaya T.G., Poluektova M.E. Effects of antitumor drugs on offspring. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2000; 4: 437–439. (in Russian)].
19. Bujan L., Walschaerts M., Moinard N., Hennebicq S., Saia J., Brignon F., Auger J., Berthaut I., Szerman E., Daudin M., Rives N. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the ECOS network. Fertil Steril. 2013 Sep; 100(3): 673–80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.018.

Поступила/Received 17.05.2019

Принята в печать/Accepted 06.09.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: reporg-harm@yandex.ru. SPIN-код: 6929-5635. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. Author ID (Scopus): 6602710212.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

Полуэктова Марина Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2155-4158, Researcher ID (WOS): J-1748-2017, Author ID (Scopus): 6506366642.

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): D-1212-2018. Author ID (Scopus): 9842887800.

Вычужанина Анна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: repropharm@yandex.ru. SPIN-код: 3040-3895. Researcher ID (WOS): J-1763-2017. Author ID (Scopus): 54400640200.

Григорьева Валерия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): J-2316-2017. ORCID: 0000-0003-1863-088X. Author ID (Scopus): 157649622003.

Коллантай Олеся Вадимовна, лаборант-исследователь лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Камалова Светлана Ивановна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): O-4819-2017, ORCID: 0000-0001-6403-7193, Author ID (Scopus): 56479066900.

ВКЛАД АВТОРОВ

Боровская Татьяна Геннадьевна: разработка концепции научной работы, анализ материалов исследования, написание черновика рукописи.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: критический пересмотр, анализ научной работы.

Полуэктова Марина Евгеньевна: проведение экспериментальной части исследования, определение показателей спермограммы и состояния сперматогенеза, интегральных показателей, характеризующих репродуктивную функцию, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта статьи.

Щемерова Юлия Александровна: проведение экспериментальной части исследования, определение показателей спермограммы и состояния сперматогенеза, интегральных показателей, характеризующих репродуктивную функцию, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта статьи.

Вычужанина Анна Владимировна: проведение экспериментальной части исследования, определение показателей спермограммы и состояния сперматогенеза, интегральных показателей, характеризующих репродуктивную функцию, написание черновика рукописи, оформление окончательного варианта статьи.

Григорьева Валерия Александровна: статистическая обработка материала, составление таблиц данных.

Коллантай Олеся Вадимовна: введение лекарственных препаратов животным, участие в заборе биологических проб и наборе экспериментального материала.

Камалова Светлана Ивановна: статистическая обработка материала, составление таблиц данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana G. Borovskaya, Professor, Head of the Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: repropharm@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9421-2017. Author ID (Scopus): 6602710212.

Viktor E. Goldberg, MD, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600.

Marina E. Poluektova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1748-2017. Author ID (Scopus): 6506366642.

Yuliya A. Shchemerova, PhD, Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID: 1212-2018. Author ID (Scopus): 9842887800.

Anna V. Vychuzhanina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-1763-2017. Author ID (Scopus): 54400640200.

Valeria A. Grigoreva, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2316-2017. Author ID (Scopus): 157649622003.

Olesya V. Kollantay, Research Assistant, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive system, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Svetlana I. Kamalova, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacology of the Reproductive System, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-4819-2017. Author ID (Scopus): 56479066900.

AUTHOR CONTRIBUTION

Tatyana G. Borovskaya: concept development, data analysis, drafting of the manuscript.

Viktor E. Goldberg: critical review, data analysis.

Marina E. Poluektova: participation in the experimental part of research, analysis of spermatogenesis status, drafting of the manuscript, approval of the final version of the manuscript

Yuliya A. Shchemerova: investigation of the status of spermatogenesis, drafting of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Anna V. Vychuzhanina: participation in the experimental part of research, determination of spermogram indicators and spermatogenesis status, integral indicators characterizing reproductive function, drafting of the manuscript, approval of the final version of the manuscript

Valeria A. Grigoreva: statistical data analysis, compilation of tables.

Olesya V. Kollantay: collection of biological samples, data collection.

Svetlana I. Kamalova: statistical data analysis, compilation of tables.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Нескубина И.В., Сурикова Е.И. Влияние хронической нейрогенной боли на локальное содержание половых гормонов и рецепторов в коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов с перевивной меланомой B16/F10. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 73–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-73-81.

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Neskubina I.V., Surikova E.I. Influence of chronic neurogenic pain on local levels of sex hormones and receptors in skin, tumor and perifocal area in male mice with transplantable B16/F10 melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 73–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-73-81.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ НА ЛОКАЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И РЕЦЕПТОРОВ В КОЖЕ, ОПУХОЛИ И ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ У САМЦОВ С ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМОЙ B16/F10

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.М. Котиева, И.В. Каплиева,
Л.К. Трепитаки, И.В. Нескубина, Е.И. Сурикова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63
E-mail: super.gormon@yandex.ru

Аннотация

Локальный синтез и метаболизм половых гормонов позволяют коже осуществлять автономную регуляцию как ноцицептивных реакций, так и пролиферативных процессов при различных патологических состояниях. **Целью исследования** явилось изучение влияния хронической нейрогенной боли на баланс половых гормонов и их рецепторов в коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов мышей в динамике роста меланомы B16/F10. **Материал и методы.** В эксперименте использовались самцы мышей линии C57BL/6. Основную группу составили животные, у которых меланома B16/F10 перевивалась после развития хронической нейрогенной боли (n=25), группу сравнения (n=27) – животные со стандартной перевивкой опухоли, контроль – самцы с хронической нейрогенной болью (n=8), а также интактные мыши (n=8). Через 1, 2 и 3 нед после перевивки меланомы B16/F10 в 10 % гомогенатах кожи, опухоли и перифокальной зоне с помощью стандартных тест-систем ИФА, адаптированных для экспериментальных животных, определяли уровень эстрадиола (E2), эстрогена (E1), тестостерона (T), прогестерона (P4) (CUSABIO, Китай), рецепторов эстрогенов – ER α , ER β (Cloud-Clone Corp. США, Китай), прогестерона (RP4) и андрогенов (RA) (CUSABIO, Китай). **Результаты.** Хроническая нейрогенная боль вызывает дисбаланс половых стероидов с выраженной гиперэстрогенией. Нарушение равновесия осуществляется за счет роста содержания эстрадиола и эстрогеновых рецепторов, повышения концентрации прогестерона с угнетением его рецепторного аппарата, а также снижением уровня тестостерона на фоне повышения концентрации рецепторов андрогенов. Рост и развитие меланомы у животных с хронической нейрогенной болью осуществляется в орган-мишень с измененным стероидным балансом, что приводит к изменениям характеристики опухоли. Хроническая нейрогенная боль оказывает одностороннее с меланомой B16/F10 влияние на локальный гормональный статус кожи.

Ключевые слова: меланома B16/F10, хроническая нейрогенная боль, эстрогены, андрогены, прогестины, рецепторы половых гормонов.

INFLUENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN ON LOCAL LEVELS OF SEX HORMONES AND RECEPTORS IN SKIN, TUMOR AND PERIFOCAL AREA IN MALE MICE WITH TRANSPLANTABLE B16/F10 MELANOMA

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.M. Kotieva, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki, I.V. Neskubina, E.I. Surikova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Liniya Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia.
E-mail: super.gormon@yandex.ru

Abstract

Local synthesis and metabolism of sex hormones allow the skin to regulate autonomously both nociceptive reactions and proliferative processes in various pathologies. **The purpose of the study** was to reveal the influence of chronic neurogenic pain on the balance of sex hormones in the skin, tumor and perifocal area in male mice in the dynamics of B16/F10 melanoma growth. **Material and methods.** The study included C57BL/6 male mice. Animals were divided into the main group – animals with B16/F10 melanoma transplanted after the development of chronic neurogenic pain (n=25), comparison group (n=27) – animals with standard tumor transplantation, controls – males with chronic neurogenic pain (n=8), and intact mice (n=8). Levels of estradiol (E2), estrone (E1), testosterone (T), progesterone (P4) (CUSABIO, China), estrogen receptors – ER α , ER β (Cloud-Clone Corp. USA, China), progesterone (RP4) and androgens (RA) (CUSABIO, China) were determined in 10 % homogenates of skin, tumor and perifocal tissues 1, 2 and 3 weeks after B16/F10 melanoma transplantation using standard ELISA test systems adapted for experimental animals. **Results.** Chronic neurogenic pain causes an imbalance of sex steroids with marked hyperestrogenism. The imbalance is achieved by increased content of estradiol and receptors of estrogen, increased concentration of progesterone with inhibition of its receptor apparatus, as well as reduced levels of testosterone with increased concentration of androgen receptors. Melanoma in animals with chronic neurogenic pain grows and develops in a target organ with an altered steroid balance, which leads to changes in the tumor characteristics. Chronic neurogenic pain and B16/F10 melanoma has a unidirectional effect on the local hormonal status of the skin.

Key words: B16/F10 melanoma, chronic neurogenic pain, estrogens, androgens, progestins, sex hormone receptors.

Стероидные гормоны играют важную роль в физиологии человека, а нарушение андрогенных, эстрогенных и прогестеронных воздействий связано с развитием различных видов как злокачественных, так и доброкачественных пролиферативных заболеваний [1]. Установлена важная роль локального синтеза половых стероидов за счет наличия ферментов CYP11A1 и CYP17A1 в периферических тканях, что дает возможность автономной регуляции пролиферативных процессов, включая доброкачественные и злокачественные опухоли [2]. Биологические эффекты половых стероидов опосредуются рецепторами. Эстрогены в основном активируют ER α и ER β , которые являются членами надсемейства ядерных рецепторов факторов транскрипции [3, 4]. Эстрадиол (E2) является преобладающим эстрогеном у репродуктивных особей женского пола, тогда как эстрон и эстриол в основном вырабатываются во время беременности и после наступления менопаузы [5]. Хотя ER α и ER β могут связываться с большинством эстрогенов одинаково, различия в ER α и ER β могут приводить к привязке дифференциальных транскрипционных

факторов, а затем к модуляции различных генов-мишеней. Активация ER α или ER β может давать как уникальные, так и перекрывающиеся эффекты [6]. Прогестерон противодействует эстрогенам и стимулирует дифференцировку, что подтверждается ассоциацией генетических вариаций генов, которые кодируют рецепторы прогестерона PRA и PRB, их содержание коррелирует с повышенным риском развития рака эндометрия [7]. Прогестерон хорошо известен своим антиэстрогенным действием, наличие его рецепторов является хорошим прогностическим маркером [8], а синтез прогестерона и его метаболизм нарушаются в ткани рака эндометрия [9].

Важность андрогенов как этиологических факторов подтверждается также наличием рецептора андрогена и присутствием ферментов, метаболизирующих андроген, в хорошо и умеренно дифференцированном раке эндометрия [10]. Изучение системного и локального гормонального фона у пациенток с опухолевыми процессами позволяет признать важную роль эндокринной системы в развитии как злокачественных, так и

доброкачественных опухолей [11, 12], но только экспериментальные исследования позволяют установить патогенетическое значение подобных нарушений. Ранее проводили исследования изменения гормонального статуса, как локального, так и системного, у самок мышей под влиянием хронической нейрогенной боли [13], однако, учитывая половые различия в реакции организма на болевые воздействия, представляет интерес проведение аналогичных исследований на самцах.

Целью исследования явилось изучение в эксперименте влияния хронической нейрогенной боли на локальный гормональный статус кожи, а также опухоли и окружающей ее перифокальной зоны у самцов мышей с перевивной меланомой B16/F10.

Материал и методы

Работа выполнена в осенне-весенний период на самцах мышей линии C57BL/6 ($n=52$), возраст 8 нед, масса 22–23 г. Животные получены в ФГБУ Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА, мышинная меланома B16/F10 – из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Исследования проводили с разрешения биоэтической комиссии при ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Мыши путём случайного отбора были распределены на группы: группа сравнения – животные со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 ($n=25$), основная группа – мыши с меланомой B16/F10, растущей на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) ($n=27$), контроль – самцы с хронической нейрогенной болью ($n=8$), а также интактные животные ($n=8$). Все манипуляции с животными осуществляли в стерильных условиях в боксе. Перевязку седалищных нервов с целью получения ХНБ и перевивку опухоли проводили по ранее отработанной методике [14]. Через 2 нед животным основной и группы сравнения подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышинной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10 по стандартной методике [14]. Интактных, контрольных животных, а также мышей из основной группы и группы сравнения через 1, 2 и 3 нед эксперимента декапитуировали на гильотине. Опухоль, перифокальную зону и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10 % гомогенаты, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА, адаптированных для экспериментальных животных, определяли уровень эстрадиола (Е2), эстрогена (Е1), тестостерона (Т), прогестерона (Р4)

(CUSABIO, Китай), рецепторов эстрогенов – ER α , ER β (Cloud-Clone Corp. США, Китай), прогестерона (RP4) и андрогенов (РА) (CUSABIO, Китай).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 10.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – арифметическое среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Оценка достоверности произведена с использованием критерия Краскела–Уоллиса, непараметрического U-критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента, уровень $p < 0,05$ принимали как значимый. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты

Исследование показало (табл. 1, 2), что у самцов мышей контрольной группы под влиянием хронической нейрогенной боли по сравнению с показателями у интактных животных в коже в 1,7 раза повысился уровень Е2, но в 1,8 раза снизился Е1 на фоне роста содержания как ER α , так и ER β – в 9,3 и в 6,5 раза соответственно ($p \leq 0,05$). Кроме того, в коже самцов контрольной группы снизился уровень тестостерона в 2,7 раза, но при этом возросло содержание РА в 2,4 раза ($p \leq 0,05$). Концентрация Р4 повысилась в 1,5 раза на фоне снижения уровня его рецепторов в 2,5 раза ($p \leq 0,05$). Далее в процессе исследования показатели у животных основной группы сравнивали с контролем, тогда как группу сравнения – с интактными животными (норма). Через 1 нед после перевивки меланомы у самцов мышей основной группы был отмечен «выход» опухоли, который вызвал повышение в коже в 1,7 раза уровня эстрогена и снижение в 1,7 раза прогестерона ($p \leq 0,05$), содержание остальных гормонов в коже на данном этапе не изменилось. Статистически значимо по сравнению с контролем снизилось содержание всех рецепторов: ER α – в 1,7, ER β – в 1,3, РА – в 1,26, Р4 – в 2 раза ($p \leq 0,05$). Далее на протяжении всего эксперимента в непораженной коже у мышей основной группы произошло повышение содержания прогестерона до контрольных значений, что, соответственно, превышало норму в 1,3–1,4 раза; концентрации Е2, Е1 и Т не изменились. Также в коже самцов основной группы в динамике роста меланомы не изменилось содержание рецепторов эстрогенов и андрогенов, но повысился уровень рецепторов прогестерона до показателей контроля, оставаясь ниже нормы в среднем в 2 раза.

У самцов группы сравнения в непораженной коже через 1 нед после перевивки меланомы уровень Е2 был снижен в 1,6 раза, а тестостерона – в 1,9 раза ($p \leq 0,05$), содержание Е1 и Р4 на этом этапе не отличалось от нормы. В динамике роста меланомы кожа самцов группы сравнения претерпела изменения только в отношении эстрогена, содержание которого через 2 нед снизилось в 1,9 раза, по сравнению с предыдущим этапом, а затем через

3 нед повысилось в 2,4 раза, в результате превосходя показатели нормы в 1,3 раза. Кроме того, к концу эксперимента произошло снижение уровня Р4 в 1,3 раза по сравнению с нормой. Содержание рецепторов стероидных гормонов в коже в динамике роста меланомы практически не изменилось, исключение составил лишь ER β , повысившийся через 3 нед в 2,3 раза, в результате чего нарушилось соотношение ER α /ER β .

Особый интерес представляет влияние хронической нейрогенной боли на гормональный

баланс и рецепторный аппарат непосредственно в опухоли. У самцов основной группы в образцах меланомы по сравнению с контролем установлено повышение в первую неделю эксперимента только содержания E1 – в 2,3 раза ($p \leq 0,05$). Далее в динамике роста меланомы уровень E1 в опухолевой ткани животных основной группы снизился в среднем в 1,5 раза, однако оставаясь выше показателей контроля в 1,4–1,5 раза ($p \leq 0,05$). В образцах опухоли у самцов основной группы по сравнению с контролем со 2-й нед установлен рост в 1,3

Таблица 1/Table 1

Содержание половых гормонов в коже, опухоли и перифокальной зоне в динамике роста меланомы B16/ F10 у самцов мышей на фоне хронической нейрогенной боли

The content of sex hormones in the skin, tumor and perifocal zone in the dynamics of growth of B16/F10 melanoma in male mice with chronic neurogenic pain

Группы животных/ Groups of animals	Эстрадиол/Estradiol, нМоль/гтк	Эстрон/Estron, пМоль/гтк	Т общ/ Total T, нМоль/гтк	Р4, нМоль/гтк
Интактная/Intact	0,47 $\pm$ 0,02	202,8 $\pm$ 15,4	53,7 $\pm$ 1,4	1,02 $\pm$ 0,07
Контроль/Control	0,8 $\pm$ 0,1 ¹	112,7 $\pm$ 16,1 ¹	20,2 $\pm$ 2,8 ¹	1,5 $\pm$ 0,12 ¹
1 нед эксперимента, основная группа/Week 1 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	0,84 $\pm$ 0,05	194,2 $\pm$ 15 ²	19,03 $\pm$ 1,5	0,86 $\pm$ 0,06 ²
Опухоль/Tumor	0,83 $\pm$ 0,08	258,8 $\pm$ 24 ²	21,8 $\pm$ 2,0	1,3 $\pm$ 0,11
Перифокальная зона/ Perifocal zone	0,79 $\pm$ 0,07	230,5 $\pm$ 23,1 ²	22,7 $\pm$ 2,2	1,56 $\pm$ 0,15
2 нед эксперимента, основная группа/Week 2 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	0,78 $\pm$ 0,06	219,5 $\pm$ 18 ²	20,97 $\pm$ 2,0	1,2 $\pm$ 0,12
Опухоль/Tumor	0,82 $\pm$ 0,07	158,3 $\pm$ 15,1 ²	21,2 $\pm$ 2,1	1,59 $\pm$ 0,15
Перифокальная зона/ Perifocal zone	0,85 $\pm$ 0,08	377,2 $\pm$ 36 ²	21 $\pm$ 2,0	1,82 $\pm$ 0,18
3 нед эксперимента, основная группа/Week 3 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	0,8 $\pm$ 0,07	178,4 $\pm$ 16 ²	22,73 $\pm$ 2,1	1,44 $\pm$ 0,14
Опухоль/Tumor	0,8 $\pm$ 0,07	169,95 $\pm$ 15,3 ²	21,7 $\pm$ 2,0	1,41 $\pm$ 0,14
Перифокальная зона/ Perifocal zone	0,77 $\pm$ 0,07	336,1 $\pm$ 33,2 ²	20,3 $\pm$ 1,9	1,44 $\pm$ 0,14
1 нед эксперимента, группа сравнения/Week 1 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	0,29 $\pm$ 0,02 ^{1,3}	221,9 $\pm$ 17,1	28 $\pm$ 0,19 ^{1,3}	0,96 $\pm$ 0,05
2 нед эксперимента, группа сравнения/Week 2 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	0,3 $\pm$ 0,01 ^{1,3}	114,4 $\pm$ 9,8 ^{1,3}	27,3 $\pm$ 1,3 ^{1,3}	0,94 $\pm$ 0,06
Опухоль/Tumor	0,29 $\pm$ 0,01 ^{1,3}	417,98 $\pm$ 40,2 ^{1,3}	31,9 $\pm$ 1,7 ^{1,3}	0,95 $\pm$ 0,06 ³
Перифокальная зона/ Perifocal zone	0,45 $\pm$ 0,02 ³	120,4 $\pm$ 8,3 ^{1,3}	25,8 $\pm$ 1,6 ¹	1,16 $\pm$ 0,08 ³
3 нед эксперимента группа сравнения/Week 3 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	0,26 $\pm$ 0,01 ^{1,3}	268,9 $\pm$ 16,2 ^{1,3}	17,1 $\pm$ 0,7 ^{1,3}	0,79 $\pm$ 0,04 ^{1,3}
Опухоль/Tumor	0,29 $\pm$ 0,01 ^{1,3}	417,7 $\pm$ 23 ^{1,3}	20,5 $\pm$ 0,5 ¹	0,37 $\pm$ 0,02 ^{1,3}
Перифокальная зона/ Perifocal zone	0,34 $\pm$ 0,01 ^{1,3}	319 $\pm$ 21 ¹	21,3 $\pm$ 2,0 ¹	0,28 $\pm$ 0,01 ^{1,3}

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с интактной кожей; ² – статистически значимые отличия по сравнению с контролем; ³ – статистически значимые отличия по сравнению с основной группой на аналогичных сроках исследования ($p < 0,05$).

Notes: ¹ – statistically significant differences compared with intact skin; ² – statistically significant differences compared with control; ³ – statistically significant differences compared with the study group at similar periods of the experiment ($p < 0.05$).

раза содержания ERα и ERβ, а также повышение концентрации RP4 в среднем в 2 раза. Уровень рецепторов андрогенов в опухолевой ткани оставался высоким, как и в контроле. У самцов группы сравнения в опухоли установлен дисбаланс в содержании эстрогенов с превалированием E1 над E2: уровень эстрадиола в меланоме на протяжении всего эксперимента был снижен в 1,6 раза, а эстрона, напротив, повышен в 2,1 раза. Содержание тестостерона в меланоме самцов группы сравнения прогрессивно снижалось по сравнению

с нормой в динамике роста опухоли: в 1,7 раза через 2 нед и в 2,6 раза через 3 нед, а уровень прогестерона упал в 2,8 раза только через 3 нед. При этом содержание рецепторов эстрогенов в опухолевых образцах превышало норму: ERα – в 7 раз и в 5,6 раза, ERβ – в 5,7 раза и в 7,3 раза – через 2 и 3 нед соответственно; RP4 в среднем в 1,7 раза, RA в среднем в 1,25 раза ($p \leq 0,05$). В результате в опухолевых образцах основной группы уровни E2, P4, а также ERα, ERβ и RA были выше, чем в меланоме группы сравнения, а E1

Таблица 2/Table2

Содержание рецепторов половых гормонов в коже, опухоли и перифокальной зоне в динамике роста меланомы B16/F10 у самцов мышей на фоне хронической нейрогенной боли
The content of sex hormones in the skin, tumor and perifocal zone in the dynamics of growth of B16/F10 melanoma in male mice with chronic neurogenic pain

Группы животных/ Groups of animals	ERα, нг/гтк	ERβ, нг/гтк	RP4, пг/гтк	RA, нг/гтк
Интактная/Intact	2,08 ± 0,2	2,23 ± 0,24	0,32 ± 0,03	0,28 ± 0,03
Контроль/Control	19,3 ± 1,7 ¹	14,6 ± 1,5 ¹	0,13 ± 0,02 ¹	0,68 ± 0,07 ¹
1 нед эксперимента, основная группа/Week 1 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	11,2 ± 0,8 ²	10,9 ± 0,7 ²	0,065 ± 0,007 ²	0,54 ± 0,06 ²
Опухоль/Tumor	17,6 ± 1,8	16,9 ± 1,8	0,1 ± 0,008 ²	0,75 ± 0,09
Перифокальная зона/ Perifocal zone	80,7 ± 8,4 ²	99,75 ± 10,3 ²	0,095 ± 0,008 ²	0,62 ± 0,07
2 нед эксперимента, основная группа/Week 2 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	11,5 ± 1,0 ²	10,2 ± 1,1 ²	0,145 ± 0,02	0,61 ± 0,08
Опухоль/Tumor	24,9 ± 2,5 ²	20,2 ± 1,9 ²	0,28 ± 0,04 ²	0,66 ± 0,06
Перифокальная зона/ Perifocal zone	80,7 ± 9,3 ²	118,9 ± 12,2 ²	0,26 ± 0,04 ²	0,66 ± 0,09
3 нед эксперимента, основная группа/Week 3 of the experiment, study group				
Кожа/Skin	9,35 ± 0,8 ²	9,3 ± 0,8 ²	0,16 ± 0,02	0,68 ± 0,05
Опухоль/Tumor	22,7 ± 1,6	18,78 ± 1,6 ²	0,23 ± 0,03 ²	0,71 ± 0,09
Перифокальная зона/ Perifocal zone	68,3 ± 5,8 ²	78,77 ± 8,1 ²	0,29 ± 0,03 ²	0,72 ± 0,08
1 нед эксперимента, группа сравнения/Week 1 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	2,21 ± 0,3 ³	2,11 ± 0,2 ³	0,29 ± 0,03 ³	0,26 ± 0,02 ³
2 нед эксперимента, группа сравнения/Week 2 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	1,7 ± 0,19 ³	1,84 ± 0,16 ³	0,4 ± 0,05 ³	0,29 ± 0,03 ³
Опухоль/Tumor	14,46 ± 1,3 ^{1,3}	12,75 ± 1,4 ^{1,3}	0,55 ± 0,06 ^{1,3}	0,35 ± 0,04 ³
Перифокальная зона/ Perifocal zone	1,97 ± 0,2 ³	3,35 ± 0,4 ^{1,3}	0,36 ± 0,05 ³	0,28 ± 0,03 ³
3 нед эксперимента, группа сравнения/Week 3 of the experiment, control group				
Кожа/Skin	1,85 ± 0,16 ³	5,12 ± 0,6 ^{1,3}	0,35 ± 0,03 ³	0,29 ± 0,03 ³
Опухоль/Tumor	11,6 ± 1,2 ^{1,3}	16,3 ± 1,5 ¹	0,57 ± 0,07 ^{1,3}	0,35 ± 0,05 ³
Перифокальная зона/ Perifocal zone	5,41 ± 0,6 ^{1,3}	10,8 ± 1,2 ^{1,3}	0,4 ± 0,06 ³	0,35 ± 0,04 ³

Примечание: ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с интактной кожей; ² – статистически значимые отличия по сравнению с контролем; ³ – статистически значимые отличия по сравнению с основной группой на аналогичных сроках исследования ($p < 0,05$).

Notes: ¹ – statistically significant differences compared with intact skin; ² – statistically significant differences compared with control; ³ – statistically significant differences compared with the study group at similar periods of the experiment ($p < 0,05$).

и RP4 – ниже, чем у животных без хронической нейрогенной боли.

Перифокальная зона опухоли, примыкая непосредственно к злокачественным клеткам, может как ограничивать влияние злокачественного процесса, так и способствовать его распространению. Результаты исследования гормонального фона перифокальной зоны у самцов основной группы показали значимое повышение уровня эстрона на всех этапах эксперимента по сравнению с показателями контроля – через 1 нед в 2 раза, затем через 2–3 нед в среднем в 3,1 раза. Остальные исследованные гормоны оставались в пределах значений контрольной группы, то есть E2 превышал норму в среднем в 1,7 раза, прогестерон в среднем в 1,5 раза, а тестостерон был ниже нормы в среднем в 2,5 раза. При этом содержание рецепторов эстрогенов в перифокальной зоне у самцов основной группы на всех этапах эксперимента резко превышало показатели не только нормы, но и контроля, а также опухолевые образцы: ER α в среднем в 4 раза, а ER β в среднем в 6,8 раза по сравнению с контролем. Содержание рецепторов андрогенов на всех этапах эксперимента в перифокальной зоне в основной группе не отличалось от показателей контроля, а изначально (через 1 нед) сниженная в 1,3 раза экспрессия RP4, далее через 2–3 нед повысилась, достигнув значений нормы.

В перифокальной зоне самцов группы сравнения в динамике роста меланомы происходили поэтапные изменения, сначала через 2 нед уровень E1 был снижен в 1,7 раза, T – в 2,1 раза на фоне нормального содержания прогестерона и эстрадиола, однако по мере роста меланомы уровень эстрона возрос в 1,6 раза по сравнению с нормой, а эстрадиола, тестостерона и прогестерона снизился в 1,4 раза, 2,5 раза и в 3,6 раза соответственно. При этом экспрессия ER α возросла только через 3 нед в 2,6 раза, а ER β через 2 нед в 1,5 раза, а через 3 нед в 4,8 раза по сравнению с нормой, содержание RA и RP4 статистически значимо повысилось через 3 нед в 1,25 раза ($p < 0,05$). В результате перифокальная зона у самцов основной группы отличалась от показателей в группе сравнения более высоким содержанием эстрадиола, прогестерона, а также рецепторов эстрогенов и андрогенов, но сниженными рецепторами прогестерона.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что у самцов под действием ХНБ в коже наблюдается перестройка локального гормонального фона в сторону превалирования класса эстрогенов как в отношении содержания гормонов, так и их рецепторов. При этом снижение локального уровня рецепторов прогестерона можно связать с угнетением биологической значимости этого стероида, тогда как падение концентрации тестостерона на фоне роста содержания рецепторов андрогенов можно

объяснить с позиции расхода, как предшественника, на локальный синтез эстрадиола. Известно, что тестостерон обладает антиноцицептивным и защитным характером, тогда как эстрогены и прогестины могут оказывать как проноцицептивное, так и антиноцицептивное воздействие, зачастую в зависимости от типа рецепторов [15].

Обращает на себя внимание дисбаланс в коже самцов контрольной группы соотношения эстрогенов с превалированием E2 над E1, а также соотношения ER α и ER β с превалированием первого типа. ER α и ER β по-разному способствуют канцерогенезу и прогрессированию опухоли: ER α в качестве онкогена и ER β в качестве опухолевого супрессора. Однако некоторые изоформы ER β , такие как ER β 5, могут действовать и как онкоген [16]. Согласно гипотезе «несостоятельности эстрогенов», воздействие эндогенных или экзогенных эстрогенов в отсутствие действия андрогенов и прогестиннов увеличивает пролиферацию и одно-временные ошибки репликации ДНК, что приводит к соматическим мутациям и злокачественным трансформациям [1, 17, 18]. Подобные изменения могут быть одним из факторов, способствующих модификации злокачественного процесса, в частности у животных с хронической нейрогенной болью.

Перевивка меланомы B16/F10 самцам основной группы повысила уровень эстрона, а также содержание рецепторов эстрогенов как α , так и β типов в образцах меланомы и наиболее выражено в перифокальной зоне. В результате перифокальная зона меланомы у животных основной группы оказалась наиболее активной областью, характеризующейся максимальной насыщенностью ER, что на фоне низких концентраций рецепторов прогестерона могло способствовать геномной реализации биологических эффектов эстрогенов. Существует большой профиль генов, чувствительных к эстрогенам, включая pS2, катепсин D, c-fos, c-jun, c-myc, TGF- α , рецептор ретиноевой кислоты α 1, efr, рецептор прогестерона (PR), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) [19]. Многие из этих ER-регулируемых генов, включая IGF1, cyclin D1, c-myc и efr, важны для пролиферации и выживания клеток [5]. Рецептор прогестерона может противодействовать действию ER α , ингибируя рост опухоли через взаимодействие с РНК-полимеразой III и ингибирование транскрипции тРНК [20].

Обращает на себя внимание тот факт, что как ХНБ, так и перевивка меланомы вызывают нарушение стероидного равновесия, заключающееся в снижении содержания тестостерона, на фоне роста одного из эстрогенов (E2 в случае ХНБ и E1 в случае B16/F10), а также провоцируют повышение концентрации рецепторов эстрогенов и андрогенов, только при болевом воздействии более выражено, на фоне снижения уровня рецепторов прогестерона, тогда как в группе сравнения нарас-

тание содержания рецепторов было постепенным, исходило из опухоли, затрагивая перифокальную зону и кожу в динамике роста меланомы.

Таким образом, одним из патогенетических факторов хронической нейрогенной боли оказалось повышение в коже уровня эстрадиола и прогестерона на фоне роста эстрогеновых и андрогеновых рецепторов и снижения содержания рецепторов прогестерона. В коже при росте меланомы повышалось содержание эстрогена на фоне падения

эстрадиола и тестостерона и постепенно, начиная от опухоли и распространяясь к периферии, нарастал уровень всех стероидных рецепторов. В результате можно говорить о том, что хроническая нейрогенная боль способна создавать в коже ситуацию, подобную далеко зашедшему, развернутому злокачественному процессу, что, безусловно, может пагубно сказываться на течении заболевания и эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rižner T.L., Thalhammer T., Özvey-Laczka C. The Importance of Steroid Uptake and Intracrine Action in Endometrial and Ovarian Cancers. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 19; 8: 346. doi: 10.3389/fphar.2017.00346.
2. Konings G., Brentjens L., Delvoux B., Linnanen T., Cornel K., Koskimies P., Bongers M., Kruitwagen R., Xanthouleas S., Romano A. Intracrine Regulation of Estrogen and Other Sex Steroid Levels in Endometrium and Non-gynecological Tissues; Pathology, Physiology, and Drug Discovery. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 19; 9: 940. doi: 10.3389/fphar.2018.00940.
3. Wang L., Nanayakkara G., Yang Q., Tan H., Drummer C., Sun Y., Shao Y., Fu H., Cueto R., Shan H., Bottiglieri T., Li Y.F., Johnson C., Yang W.Y., Yang F., Xu Y., Xi H., Liu W., Yu J., Choi E.T., Cheng X., Wang H., Yang X. A comprehensive data mining study shows that most nuclear receptors act as newly proposed homeostasis-associated molecular pattern receptors. *J Hematol Oncol.* 2017 Oct 24; 10(1): 168. doi: 10.1186/s13045-017-0526-8.
4. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1; 39(5): 664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087.
5. Hua H., Zhang H., Kong Q., Jiang Y. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2018 Sep 19; 7: 24. doi: 10.1186/s40164-018-0116-7.
6. Fox E.M., Davis R.J., Shupnik M.A. ERbeta in breast cancer: onlooker, passive player, or active protector? *Steroids.* 2008 Oct; 73(11): 1039–51. doi: 10.1016/j.steroids.2008.04.006.
7. Lee E., Hsu C., Haiman C.A., Razavi P., Horn-Ross P.L., Van Den Berg D., Bernstein L., Le Marchand L., Henderson B.E., Setiawan V.W., Ursin G. Genetic variation in the progesterone receptor gene and risk of endometrial cancer: a haplotype-based approach. *Carcinogenesis.* 2010 Aug; 31(8): 1392–9. doi: 10.1093/carcin/bgq113.
8. Tangen I.L., Werner H.M., Berg A., Halle M.K., Kusunmano K., Trovik J., Hoivik E.A., Mills G.B., Krakstad C., Salvesen H.B. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer.* 2014 Nov; 50(17): 3003–10. doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.003.
9. Sinreih M., Hevir N., Rižner T.L. Altered expression of genes involved in progesterone biosynthesis, metabolism and action in endometrial cancer. *Chem Biol Interact.* 2013 Feb 25; 202(1–3): 210–7. doi: 10.1016/j.cbi.2012.11.012.
10. Gibson D.A., Simitsidelis I., Collins F., Saunders P.T. Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Aug; 21(4): T203–18. doi: 10.1530/ERC-13-0551.
11. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Владимиров Л.Ю., Анапалыан В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 4: 52–56. [Kozlova M.B., Frantziyantz E.M., Vladimirova L.Yu., Anapalyan V.Kh., Bandovkina V.A., Svetitskaya Ya.V., Kuchkina L.P., Bosenko E.S., Logvinenko A.A. Thyroid and glucocorticoid status of patients with benign and malignant pathology of the breast. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 4: 52–56. (in Russian)].
12. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А., Ващенко Л.Н., Бандовкина В.А., Верескунова М.И., Хугаева А.Н., Токмаков В.В. Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2016; 12(3): 30–35. [Shatova Yu. S., Frantsiyants E.M., Novikova I.A., Vashchenko L.N., Bandovkina V.A., Vereskunova M.I., Khugaeva A.N., Tokmakov V.V. The local hormonal environment of tumor and perifocal zone in patients with breast cancer: data and prospects of their application. *Tumors of female reproductive system.* 2016; 12(3): 30–35. (in Russian)].
13. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2018; 198(2): 106–116. [Kotieva I.M., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Blikjan M.V. Effect of chronic pain on the level of sex hormones, prolactin and gonadotropins in serum and pathologically changed skin of female mice in dynamics of malignant melanoma growth. *University news. North-caucasian region. Natural Sciences series.* 2018; 198(2): 106–116. (in Russian)]. doi: 10.23683/0321-3005.
14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017; 53(2): 14–20. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Some mechanisms of increasing malignancy of b16/f10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017; 53(2): 14–20. (in Russian)].
15. Cairns B.E., Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas.* 2009 Aug 20; 63(4): 292–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.06.004.
16. Peng B., Lu B., Leygue E., Murphy L.C. Putative functional characteristics of human estrogen receptor-beta isoforms. *J Mol Endocrinol.* 2003; 30: 13–29. doi: 10.1677/jme.0.0300013.
17. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427–433. doi: 10.1093/carcin/21.3.427.
18. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann NY Acad Sci.* 2001 Sep; 943: 296–315. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03811.x.
19. Ikeda K., Horie-Inoue K., Inoue S. Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptors using high-throughput sequencing technology. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 Jan; 36(1): 24–31. doi: 10.1038/aps.2014.123.
20. Finlay-Schultz J., Gillen A.E., Brechbuhl H.M., Ivie J.J., Matthews S.B., Jacobsen B.M., Bentley D.L., Kabos P., Sartorius C.A. Breast cancer suppression by progesterone receptors is mediated by their modulation of estrogen receptors and RNA polymerase III. *Cancer Res.* 2017 Sep 15; 77(18): 4934–4946. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3541.

Поступила/Received 01.02.2019
Принята в печать/Accepted 05.04.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Котиева Инга Мовлиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Каплиева Ирина Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Трепитаки Лидия Константиновна, научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-4318-7587.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: разработка концепции научной работы, анализ научной работ, редактирование статьи, обсуждение результатов исследования.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: анализ научной работы, написание текста рукописи, обсуждение результатов исследования.

Котиева Инга Мовлиевна: критический пересмотр с внесением дополнений, редактирование работы, обсуждение результатов исследования.

Каплиева Ирина Викторовна: обзор публикаций по теме статьи, выполнение исследований, обсуждение результатов исследования.

Трепитаки Лидия Константиновна: экспериментальная работа с животными, подготовка образцов, обсуждение результатов исследования.

Нескубина Ирина Валерьевна: сбор и обработка материала, выполнение исследований, обсуждение результатов исследования.

Сурикова Екатерина Игоревна: статистическая обработка данных, редактирование статьи, обсуждение результатов исследования.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy General Director for Science, Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Valeriya A. Bandovkina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Inga M. Kotieva, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Irina V. Kaplieva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Lidiya K. Trepitaki, Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-4318-7587.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena M. Frantsiyants: study design, data analysis, editing of the manuscript, discussion of the study results.

Valeriya A. Bandovkina: analysis of the study results, writing of the manuscript, discussion of the study results.

Inga M. Kotieva: critical review and expansion, editing of the manuscript, discussion of the study results.

Irina V. Kaplieva: literature review, implementation of the studies, discussion of the study results.

Lidiya K. Trepitaki: experimental research using laboratory animals, sample preparation, discussion of the study results.

Irina V. Neskubina: data collection and processing, implementation of the studies, discussion of the study results.

Ekaterina I. Surikova: statistical data processing, editing of the manuscript, discussion of the study results.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кайдарова Д.Р., Смагулова К.К., Чичуа Н.А., Уколова Е.А., Курманкулова А.Ж., Ишкинин Е.И. Изучение взаимосвязи мутаций гена *KRAS* у больных колоректальным раком в зависимости от пола, возраста и расы в популяции Республики Казахстан. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-82-89.

For citation: Kaidarova D.R., Smagulova K.K., Chichua N.A., Ukolova E.A., Kurmankulova A.Zh., Ishkinin E.I. Study of the relationship between *KRAS* gene mutations and gender, age and race in colorectal cancer patients residing in the Republic of Kazakhstan. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-82-89.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МУТАЦИЙ ГЕНА *KRAS* У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И РАСЫ В ПОПУЛЯЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Д.Р. Кайдарова, К.К. Смагулова, Н.А. Чичуа, Е.А. Уколова,
А.Ж. Курманкулова, Е.И. Ишкинин

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан
Казахстан, г. Алматы, 050000, пр. Абая, 91. E-mail: akaldygul@mail.ru

Аннотация

В 2016 г. в Республике Казахстан впервые зарегистрировано 3 158 больных колоректальным раком (КРР), умерло 1 484 человека. В структуре смертности рак прямой кишки и рак ободочной кишки заняли 8-е и 5-е ранговые места соответственно. Одним из наиболее значимых событий в молекулярном патогенезе КРР является активирующая мутация в онкогене *KRAS*. В последнее время в разных странах проводятся исследования частоты мутации гена *KRAS* и анализ ее взаимосвязи с клиническим течением КРР. Влияние пола и возраста на статус гена *KRAS* при КРР остается предметом для дискуссий. **Целью исследования** явилось изучение зависимости статуса гена *KRAS* от пола, возраста, расы у больных КРР в Республике Казахстан. **Материал и методы.** Изучены данные о 332 больных КРР, зарегистрированных по всей республике с 2010 по 2014 г. *KRAS*-тест проводили, используя наборы BioLink для выявления мутаций в 12 и 13 кодонах экзона 2, аллель-специфичным ПЦР-методом. **Результаты.** В проведенном нами исследовании впервые определена частота мутаций гена *KRAS* у пациентов с КРР в Республике Казахстан – 44,9 %, которая близка по своему значению к международной ~40 %. Частота мутаций в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин была одинакова. При анализе частоты мутации гена *KRAS* выявлено, что среди больных обоих полов чаще наблюдалась мутация G12D. Наиболее редкие мутации были G12C, G12S, которые встречались у обоих полов в ≥5 % случаев. Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы – 94 (51,4 %), тогда как у европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS* – у 81 (54,4 %) пациента. Мутация гена *KRAS* чаще наблюдалась в группе пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярно-генетические исследования, мутация *KRAS*, дикий тип.

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN *KRAS* GENE MUTATIONS AND GENDER, AGE AND RACE IN COLORECTAL CANCER PATIENTS RESIDING IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

D.R. Kaidarova, K.K. Smagulova, N.A. Chichua, E.A. Ukolova,
A.Zh. Kurmankulova, E.I. Ishkinin

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan
91, Abaya avenue, Almaty, 050000, Kazakhstan. E-mail: akaldygul@mail.ru

Abstract

In 2016 3158 patients with colorectal cancer (CRC) were registered in the Republic of Kazakhstan, out of them, 1,484 patients died. Colorectal and colon cancers are the 8th and the 5th leading causes of mortality, respectively. One of the most significant events in the molecular pathogenesis of CRC is an activating mutation in the *KRAS* oncogene. Recently, studies of the *KRAS* gene mutation and analysis of its relation with the clinical course of CRC have been carried out in different countries. The effect of gender and age on the *KRAS* gene status in CRC remains a subject for discussion. **The purpose of this study** was to study the relationship between the *KRAS* gene status and gender, age and race in colorectal cancer patients residing in the Republic of Kazakhstan. **Material and Methods.** Data on 332 patients with CRC for the period from 2010 to 2014 were studied. *KRAS* test was performed using BioLink kits to detect mutations in 12 and 13 codons of 2 exon using allele-specific PCR method. **Results.** In our study, the frequency of *KRAS* gene mutations in CRC patients residing in the Republic of Kazakhstan was 44.9 %. The frequency of mutations in the studied codons among women and men was the same. When analyzing the mutation frequency of the *KRAS* gene, it was revealed that among both sexes the G12D mutation was more often observed. The least common mutations were G12C, G12S, which occurred in both sexes (up to 5 % of cases). The analysis of the dependence of the mutation on the race of the patients revealed some predominance of the wild type in the Asian group – 94 (51.4 %), while Europeans were more often detected with the *KRAS* mutation – in 81 (54.4 %) patients. Mutation of the *KRAS* gene was more frequently observed in the group of older patients.

Keywords: colorectal cancer, molecular genetic studies, *KRAS* mutation, wild type.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире и занимает 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 361 000 новых случаев КРР и около 694 600 пациентов погибают от данной патологии. В экономически развитых странах на колоректальный рак приходится примерно 9–14 % случаев онкологических заболеваний. В 2016 г. в Республике Казахстан зарегистрировано 3 158 больных КРР, умерло 1 484 человек. В структуре смертности рак прямой кишки и рак ободочной кишки заняли 8-е и 5-е ранговые места соответственно [2].

В настоящее время доказано, что в основе механизмов развития злокачественных опухолей, в том числе и рака толстой кишки, лежат соматические генетические повреждения. Одним из наиболее значимых событий в молекулярном патогенезе КРР является активирующая мутация в онкогене *KRAS*. В последнее время в разных странах активно проводятся исследования по определению мутации гена *KRAS* и анализ ее взаимосвязи с клиническим течением КРР. В частности, было достоверно установлено, что опухоли с мутацией *KRAS* практически не отвечают на терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [3]. Большинство мутаций, приводящих к активации *KRAS*, находятся в экзонах 12 и 13. Любая из шести мутаций двенадцатого кодона (gly12asp, gly12ala, gly12arg, gly12val, gly12ser, gly12cys) и одна мутация тринадцатого кодона (gly13asp) коррелируют с резистентностью опухолей мКРР к моноклональным антителам (МКА) рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR).

Влияние пола и возраста на статус гена *KRAS* при КРР остается предметом для дискуссий. Имеются отдельные указания на связь мутации гена *KRAS* с курением, однако эти наблюдения также требуют подтверждающих исследований [4–7]. Таким образом, можно думать о том, что, возможно, этнические и географические особенности оказывают свое влияние на генез КРР, чем и может объясняться подобное различие.

Учитывая многонациональность населения Республики Казахстан, представляется интересным выяснить особенности КРР в зависимости от пола, возраста и расы при наличии или отсутствии мутации гена *KRAS*.

Целью исследования явилось изучение зависимости статуса гена *KRAS* от пола, возраста, расы у больных КРР в Республике Казахстан.

Материал и методы

Изучены данные 332 больных колоректальным раком, зарегистрированных в Республике Казахстан с 2010 по 2014 г. У всех пациентов диагноз рака ободочной и прямой кишки был морфологически подтвержден.

При анализе распределения больных по полу установлено, что женщин было несколько больше, чем мужчин, – 182 (54,8 %) и 150 (45,2 %) соответственно (табл. 1). Преобладали пациенты, относящиеся к европейской расе, – 170 (51,2 %), против 162 (48,8 %) больных, относящихся к азиатской. Основное число больных находилось в возрасте 44 лет и старше (более 80 %) и только около 10,5 % были моложе 44 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов на момент лечения составил $56,4 \pm 10,5$ лет (от 25 до 79 лет).

Молекулярно-генетические исследования по определению статуса гена *KRAS* по послеоперационному и/или биопсийному материалу пациентов с

KPP проводились в лаборатории патоморфологии и молекулярной генетики Казахского НИИ онкологии и радиологии. Экстракцию ДНК проводили, используя наборы FFPE DNA extraction kit, Qiagen. Концентрацию экстрагированной ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop, а качество ДНК оценивали с помощью постановки контрольной ПЦР в режиме реального времени, сравнивая с контрольной ДНК. KRAS-тест проводили, используя наборы BioLink для выявления мутаций в 12 и 13 кодонах экзона 2, аллель-специфичным ПЦР методом.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы математической обработки данных с помощью пакета IBM SPSS Statistics 20 (trial-версия). Для выявления взаимосвязи между переменными использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона (r_p).

Результаты

Из 332 больных KPP, включенных в исследование, мутации гена *KRAS* были выявлены у 149 (44,9 %), тогда как немутированный («дикий») тип определялся у 183 (55,1 %) пациентов. Из 149

Таблица 1/Table 1

Демографическая характеристика пациентов с KPP
Demographic characteristics of patients with colorectal cancer

Параметр/Parameter		Количество больных/ Number of patients
Пол/Sex	Муж/Male	150 (45,2 %)
	Жен/Female	182 (54,8 %)
Паса/Race	Азиатская/Asian	162 (48,8 %)
	Европейская/European	170 (51,2 %)
Возраст, лет/ Age, years	25–43	35 (10,5 %)
	44–59	169 (50,9 %)
	60–74	118 (35,5 %)
	75–89	10 (3,0 %)

Таблица 2/Table 2

Распределение мутаций в 12-м и 13-м кодонах гена *KRAS*
Distribution of mutations in the 12th and 13th codons of the *KRAS* gene

Кодон/ Codon	Кодирование мутации/ Mutation coding	Замена аминокислоты/ Amino acid replacement	Соотношение/ Ratio
12	G12A	Gly12Ala	20 (13,4 %)
12	G12C	Gly12Cys	7 (4,7 %)
12	G12D	Gly12Asp	48 (32,2 %)
12	G12S	Gly12Ser	8 (5,4 %)
12	G12V	Gly12Val	37 (24,8 %)
13	G13D	Gly13Asp	29 (19,5 %)

Примечания: G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D (G – глицин, A – аланин, C – цистеин, D – аспарат, S – серин, V – валин; 12, 13 – положение аминокислоты в белке).

Notes: G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D (G – glycine, A – alanine, C – cysteine, D – aspartate, S – serine, V – valine; 12, 13 – the position of the amino acid in the protein).

Таблица 3/Table 3

Частота мутаций *KRAS* в зависимости от пола
Association of gender with the frequency of *KRAS* mutation

Пол/Sex	Мутации гена <i>KRAS</i> /KRAS mutations						Всего/Total
	G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	
Мужской/ Male	9 (14,1 %)	2 (3,1 %)	23 (35,9 %)	1 (1,6 %)	15 (23,4 %)	14 (21,9 %)	64 (42,9 %)
Женский/ Female	11 (12,9 %)	5 (5,9 %)	25 (29,4 %)	7 (8,2 %)	22 (25,9 %)	15 (17,6 %)	85 (57 %)
Итого/Total	20 (13,4 %)	7 (4,7 %)	48 (32,2 %)	8 (5,4 %)	37 (24,8 %)	29 (19,5 %)	149 (100 %)

мутаций – 120 (80,5 %) обнаруживались в кодоне 12. В 29 (19,5 %) опухолевых образцах мутации выявились в 13 кодоне (табл. 2).

Также была проанализирована частота замены аминокислот в каждом из исследованных кодонов. Из выявленных 120 мутаций в кодоне 12 наиболее часто обнаруживались мутации G12D – 32,2 %, следующими по частоте была мутации G12V – 24,8 % и G13D – 19,5 %. Мутации в G12C и G12S были достаточно редким событием и встречались в 4,7 % и 5,4 % случаев соответственно (табл. 2).

По статусу *KRAS* у пациентов обоих полов преобладал дикий тип: среди мужчин он встречался у 86 (57 %) пациентов, среди женщин – у 97 (53 %). Мутация данного гена наблюдалась у мужчин в 43 % случаев, а у женщин – в 47 %.

Из 85 мутаций, наблюдаемых у женщин, в кодоне 12 мутация была выявлена в 70 (82,4 %), в кодоне 13 – в 15 (17,6 %) случаях. У мужчин мутации в кодоне 12 были выявлены в 50 (78,1%), в кодоне 13 – в 14 (21,9 %) случаях. При анализе частоты мутации гена *KRAS* выявлено, что среди обоих полов чаще наблюдалась мутация G12D – 48, из них у мужчин – в 23 (47,9 %), у женщины – в 5 (52,1 %) случаях. Мутация G12V выявлена у 37 пациентов, из них у мужчин – в 15 (40,5 %), у женщин – в 22 (59,5 %) случаях. В 13 кодоне мутация G13D наблюдалась у 29 пациентов, из них у мужчин – в 14 (48,3 %), у женщин – в 15 (51,7 %) случаях. Наиболее редкие мутации – G12C, которые встречались у обоих полов менее чем в 5 % случаев (табл. 3).

Таким образом, частота мутаций гена семейства *RAS* в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин не имела значимых различий. Отмечена статистически незначимая тенденция к увеличе-

нию частоты мутации у женщин. Для пары «женщины – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,04$, $p=0,06$. Отмечена прямая связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 4).

При анализе распределения мутаций гена *KRAS* в зависимости от расовой принадлежности больных КРР установлено, что из 162 пациентов, относящихся к азиатской расе, дикий тип гена *KRAS* выявлен у 94 (51,4 %), мутированный – у 68 (45,6 %). У пациентов европейской расы дикий тип встречался в 89 (48,6 %), мутированный – в 81 (54,4 %) случае.

Мы попытались изучить частоту мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* у пациентов различных расовых принадлежностей. При этом из 68 пациентов азиатской группы мутации *KRAS* в кодоне 12 выявлены в 53 (77,9 %) случаях, в кодоне 13 – в 15 (22,1 %) наблюдениях. У пациентов европейской национальности мутации в кодоне 12 выявлены в 67 (82,7 %) случаях, в кодоне 13 – в 14 (17,3 %).

При анализе частоты мутации гена *KRAS* в различных кодонах выявлено, что у европейцев в 2 раза чаще (40,7 %) выявлялась мутация G12D, т.е. замена глицина на аспарат, по сравнению с больными азиатской национальности (22,1 %). Напротив, у азиатов чаще (36,8 %) наблюдалась мутация в G12V (замена на аминокислоту – валин), чем у европейцев, – 14,8 %. Замена на аспарат в 13 кодоне (G13D) встречалась с одинаковой частотой – в 14 и 15 случаях соответственно. Частота других мутаций среди азиатов и европейцев была примерно одинакова (табл. 5).

Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторые преобладания мутации гена *KRAS* у европейцев – 81 (54,4 %) пациент. Иссле-

Таблица 4/Table 4

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от пола
Correlation of *KRAS* mutations with gender

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Пол/Gender	r_p	0,042	0,034	0,054	0,025	0,032	0,049	0,04
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

Таблица 5/Table 5

Частота мутаций *KRAS* в зависимости от расовой принадлежности
Association of race with the frequency of *KRAS* mutation

Расы/Race	Мутации гена <i>KRAS</i> / <i>KRAS</i> mutations						Всего/ Total	Дикий тип/ Wild-type
	G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D		
Азиатская/ Asian	9 (13,2 %)	2 (2,9 %)	15 (22,1 %)	2 (2,9 %)	25 (36,8 %)	15 (22,1 %)	68 (45,6 %)	94 (51,4 %)
Европей- ская/ European	11 (13,6 %)	5 (6,2 %)	33 (40,7 %)	6 (7,4 %)	12 (14,8 %)	14 (17,3 %)	81 (54,4 %)	89 (48,6 %)

дование зависимости типа мутации гена *KRAS* от расовой принадлежности выявило тенденцию к увеличению частоты мутации G12D у европейцев и G12V у азиатов (табл. 5). При корреляционном анализе отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению частоты мутации у пациентов европейской расы. Для пары «европейская раса – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,057$, $p=0,06$. Отмечена прямая связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 6).

Распределение больных по возрастам проведено согласно классификации ВОЗ, в которой установлены следующие современные возрастные рамки: 25–44 года – молодой возраст; 44–60 лет – средний возраст; 60–75 лет – пожилой возраст; 75–90 лет – старческий возраст; после 90 лет – долгожители. Средний возраст пациентов на момент анализа составил $56,4 \pm 10,5$ года. Большинство

больных были старше 44 лет – более 80 %, и только около 12 % находилось в возрасте до 44 лет. Из 36 больных в возрасте 25–43 года дикий тип гена *KRAS* встречался у 23 (63,9 %), мутированный ген – у 13 (36,1 %) пациентов. Среди 171 больного в возрасте 44–59 лет также превалировал дикий тип – 99 (57,9 %), мутированный ген *KRAS* наблюдался в 72 (42,1 %) случаях. У 125 больных в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялся мутированный тип гена (табл. 7). При изучении частоты дикого типа гена *KRAS* в двух группах больных в возрасте 25–59 лет (1-я группа, $n=122$) и 60–89 лет (2-я группа, $n=61$) показано, что у пациентов 1 группы значимо чаще встречался дикий тип ($0,05 < p < 0,10$) (табл. 8).

Средний возраст больных с мутацией с диким типом гена *KRAS* существенно не отличался, составляя $57,4 \pm 4,05$ и $55,6 \pm 3,6$ года соответственно. Тем не менее частота мутаций в различных

Таблица 6/Table 6

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от расы
Correlation of *KRAS* mutation with race

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Раса/Race	r_p	0,055	0,049	0,007	0,046	0,107	0,066	0,057
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06

Таблица 7/Table 7

Характеристика больных по возрастам и статусу *KRAS*
Characteristics of patients stratified by age and *KRAS* status

Возраст/Age	Дикий тип/Wild-type	Мутированный тип/Mutated type
25–43 лет/years ($n=36$)	23 ($63,9 \pm 8,0$ %)	13 ($36,1 \pm 8,0$ %)
44–59 лет/years ($n=171$)	99 ($57,9 \pm 3,8$ %)	72 ($42,1 \pm 3,8$ %)
60–74 лет/years ($n=114$)	56 ($49,1 \pm 4,7$ %)	58 ($50,9 \pm 4,7$ %)
75–89 лет/years ($n=11$)	5 ($45,5 \pm 15,0$ %)	6 ($54,5 \pm 15,0$ %)
Всего/Total ($n=332$)	183 ($55,1$ %)	149 ($44,9$ %)

Таблица 8/Table 8

Изучение частоты встречаемости дикого типа гена *KRAS* у больных колоректальным раком
Frequency of wild-type *KRAS* in colorectal cancer patients

Группы больных/ Groups of patients	Всего больных/ Total number of patients	Дикий тип/ Wild-type
1 группа (29–59 лет)/ I group (29–59 years)	207	122 ($58,9 \pm 3,4$ %)
2 группа (60–89 лет)/ 2 group (60–89 years)	125	61 ($48,8 \pm 4,4$ %)

Таблица 9/Table 9

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от возраста
Correlation of *KRAS* mutations with age

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Возраст/ Age	r_p	-0,089	-0,08	-0,09	-0,083	-0,096	-0,08	-0,087
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06

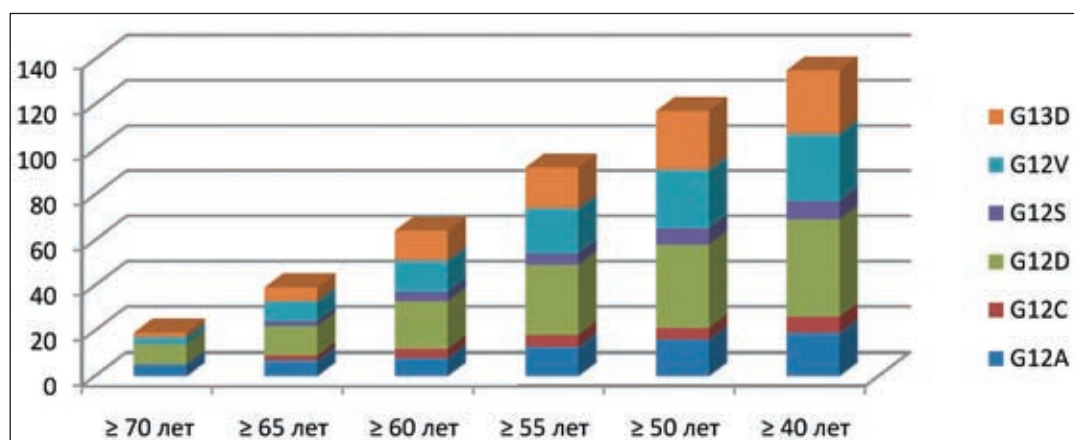


Рис. 1. Спектр мутации гена *KRAS* в зависимости от возраста
Fig. 1. *KRAS* mutation spectrum with respect to age

кодонах в зависимости от возрастных групп не сколько варьировала. Все 6 типов мутации в 12, 13 кодонах встречались во всех возрастных группах. Максимальная частота мутаций наблюдалась у пациентов в возрасте ≥ 40 лет ($n=135$). Также довольно высокая частота мутации отмечена среди больных старше 50 лет ($n=117$).

Среди всех возрастных групп наиболее частой мутацией в опухоли была G12D 48 (32,2 %), т.е. замена глицина на аспаргат. Следующими по частоте были мутация G12V – в 37 (24,8 %) и G13D – в 29 (19,5 %) случаях. Мутация G12C выявлена у 7 (4,7 %) пациентов в возрастной группе 44–59 и 60–74 лет. Среди больных молодого возраста (25–43 года) и пожилых пациентов (75–89 лет) мутации G12C и G12S не были обнаружены (рис. 1).

При определении корреляционной связи мутации гена *KRAS* отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению частоты мутации у пациентов до 60 лет. Для пары «возраст до 60 лет – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p = -0,087$, $p = 0,06$. Отмечена обратная связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 9).

Обсуждение

Согласно современным данным, около трети всех злокачественных новообразований ассоциированы с мутациями в генах семейства *RAS*. Однако частота мутаций этих генов значительно варьирует в зависимости от типа злокачественной опухоли, активирующие мутации *KRAS* часто обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого (15–20 %), раке толстой кишки (40 %) и аденокарциноме поджелудочной железы (95 %).

В проведенном исследовании впервые определена частота мутаций гена *KRAS* у пациентов с КРР в Республике Казахстан (44,9 %), которая близка по своему значению к международному уровню (~40 %). Частота мутаций в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин была одинаковой.

Анализ зависимости типа мутации гена семейства *KRAS* от пола больных также не выявил значимых различий. Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы – 94 (51,4 %), тогда как у европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS* – в 81 (54,4 %) случае. Зависимость типа мутации гена *KRAS* от расовой принадлежности выявила тенденцию к увеличению частоты мутации G12D и G12V в 12 кодоне.

Известно, что частота молекулярно-генетических и эпигенетических изменений увеличивается с возрастом. Также очень высока вероятность обнаружения мутаций в гене *KRAS* (12, 13 кодона) у пациентов старше 55 лет (более чем на 50 %). В рамках исследования установлено, что мутации гена *KRAS* чаще наблюдались у пациентов старшего возраста – в 52,7 % случаев, по сравнению с диким типом *KRAS* – 47,3 %, что согласуется с данными исследователей других стран. При изучении частоты встречаемости дикого типа *KRAS* в двух группах больных – в возрасте 25–59 и 60–89 лет – было показано, что у групп пациентов молодого возраста значимо чаще встречался дикий тип ($0,05 < p < 0,10$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование по определению гена *KRAS* у больных КРР позволило выявить, что по статусу *KRAS* у пациентов обоих полов преобладал дикий тип: у мужчин он отмечен в 57 %, у женщин – в 53 % случаев. При анализе частоты мутации гена *KRAS* установлено, что независимо от пола чаще наблюдалась мутация гена G12D. Наиболее редкими мутациями были G12C и G12S, которые встречались менее чем в 5 % случаев у больных обоего пола. Частота мутации в исследуемых кодонах среди мужчин и женщин была одинаковой. Анализ по изучению зависимости типа мутации гена *KRAS* от пола не показал значимых различий. Отмечена тенденция к увели-

чению частоты мутации у женщин. Для пары «женщины – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,04$, $p=0,06$. Анализ зависимости мутации от расовой принадлежности пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы, в то время как среди европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS*. Различия статистически не значимы, при корреляционном анализе отмечена лишь тенденция к увеличению

частоты мутации у пациентов европейской расы. При изучении частоты вариантов типа гена *KRAS* (дикого и мутированного) в возрастных группах от 25 до 59 лет и от 60 до 89 лет установлено, что у пациентов старшей возрастной группы чаще наблюдался мутированный тип гена *KRAS*, и, наоборот, у пациентов молодого возраста значимо чаще встречался дикий тип.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *World Health Organization*. International agency for research on Cancer. GLOBOCAN 2012 [Internet]. URL: <https://www.iarc.fr/group-publication/cancer-incidence-and-mortality-worldwide-sources-methods-and-major-patterns-in-globocan-2012> (cited 11.04.2019).
2. Кайдарова Д.Р., Аuezova Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Азмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 г. (статистические материалы). Алматы, 2017. 170 с. [Kaidarova D.R., Auezova E.T., Chingisova Zh.K., Seisenbaeva G.T., Azmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh. Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2016 (statistical materials). Almaty, 2017. 170 p. (in Russian)].
3. Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1; 26(10): 1626–34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.

4. Breivik J., Meling G.I., Spurkland A., Rognum T.O., Gaudernack G. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Br J Cancer*. 1994 Feb; 69(2): 367–71. doi: 10.1038/bjc.1994.67.
5. Arber N., Shapira I., Ratan J., Stern B., Hibshoosh H., Moshkowitz M., Gammon M., Fabian I., Halpern Z. Activation of c-K-ras mutations in human gastrointestinal tumors. *Gastroenterology*. 2000 Jun; 118(6): 1045–50. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70357-x.
6. Jakovljevic K., Malisic E., Cavic M., Krivokuca A., Dobricic J., Jankovic R. *KRAS* and *BRAF* mutations in Serbian patients with colorectal cancer. *J BUON*. 2012 Jul-Sep; 17(3): 575–80.
7. Wang D., Liang W., Duan X., Liu L., Shen H., Peng Y., Li B. Detection of *KRAS* gene mutations in colorectal carcinoma: a study of 6 364 patients. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2014 Sep; 43(9): 583–7.

Поступила/Received 11.04.2019
Принята в печать/Accepted 28.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кайдарова Диляра Радиковна, доктор медицинских наук, председатель правления, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). E-mail: akaldyngul@mail.ru. Author ID (Scopus): 55263578700. ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Смагулова Калдыгуль Кабаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 3972-5214. ORCID: 0000-0002-1647-8581.

Чичуа Нино Апполоновна, доктор медицинских наук, профессор, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Уколова Елена Андреевна, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Курманкулова Анель Жумашевна, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Ишкинин Евгений Иванович, научный сотрудник, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0001-5784-1255.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кайдарова Диляра Радиковна: разработка концепции научной работы.

Смагулова Калдыгуль Кабаковна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, составление черновика рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чичуа Нино Апполоновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уколова Елена Андреевна: составление черновика рукописи.

Курманкулова Анель Жумашевна: сбор и обработка материала.

Ишкинин Евгений Иванович: статистическая обработка.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dilyara R. Kaydarova, MD, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). Author ID (Scopus): 55263578700. ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Kaldygul K. Smagulova, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-1647-8581.

Nino A. Chichua, MD, DSc, Professor, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Elena A. Ukolova, MD, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Anel Z. Kurmankulova, MD, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Evgeny I. Ishkinin, MD, Researcher, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-5784-1255.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dilyara R. Kaydarova: development of the concept of scientific work.

Kaldygul K. Smagulova: development of the concept of scientific work, drafting a manuscript, analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Nino A. Chichua: analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Elena A. Ukolova: drafting a manuscript.

Anel Z. Kurmankulova: collection and processing of material.

Evgeny I. Ishkinin: statistical processing.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-90-96
УДК: 618.19-006.6-033.22-073.756.8

Для цитирования: Чанчикова Н.Г., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Медведева А.А. Использование позитронно-эмиссионной томографии для выявления отдаленных метастазов у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 90–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-90-96.

For citation: Chanchikova N.G., Karlova E.A., Savel'eva A.S., Silkina O.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Medvedeva A.A. Positron emission tomography for detection of distant metastases in patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 90–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-90-96.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Г. Чанчикова¹, Е.А. Карлова¹, А.С. Савельева¹, О.А. Силкина¹,
В.И. Чернов^{2,3}, Р.В. Зельчан², И.Г. Синилкин², О.Д. Брагина²,
А.А. Медведева²

ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального
медико-биологического агентства», г. Красноярск, Россия¹

Россия, г. Красноярск, 660037, ул. Коломенская, 26¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: medvedeva@tnimc.ru²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
г. Томск, Россия³

Россия, г. Томск, 634050, пр. Ленина, 30³

Аннотация

Введение. Стандартными методами лучевой диагностики при выявлении отдаленных метастазов являются рентгенография грудной клетки, ультразвукография, магнитно-резонансная и компьютерная томография. Данные методы имеют определенные ограничения в выявлении отдаленных метастазов. Поиск новых методов диагностики отдаленного метастазирования, в частности рака молочной железы, послужил началом данной работы. **Материал и методы.** Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 50 пациенток с диагнозом рак молочной железы. **Результаты.** При использовании традиционных методов лучевой диагностики было высказано подозрение на наличие отдаленных метастазов у 29 пациенток, подтвержден метастатический процесс – у 16, чувствительность данных методик составила 80 %, специфичность – 67,5 %. По результатам ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у 29 пациенток не было диагностировано отдаленных метастазов, при динамическом наблюдении у одной из них было выявлено метастатическое поражение плевры, у 21 пациентки были зафиксированы отдаленные метастазы (в двух случаях не подтвержденные). Чувствительность метода составила 95 %, специфичность – 93,3 %. **Заключение.** Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ существенно превосходят традиционные методы клиничко-инструментальной диагностики при выявлении отдаленных метастазов рака молочной железы. Метод показан к широкому использованию в клинической практике на этапах стадирования этой патологии.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ/КТ, ¹⁸F-ФДГ, метастатическое поражение, рак молочной железы.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY FOR DETECTION OF DISTANT METASTASES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

N.G. Chanchikova¹, E.A. Karlova¹, A.S. Savel'eva¹, O.A. Silkina¹, V.I. Chernov^{2,3}, R.V. Zeltchan², I.G. Sinilkin², O.D. Bragina², A.A. Medvedeva²

The Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russia¹

26, Kolomenskaya Street, Krasnoyarsk, 660037, Russia¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, Tomsk, 634050, Russia. E-mail: medvedeva@tnimc.ru²

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia³

30, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russia³

Abstract

Background. Standard imaging techniques, including chest X-ray, ultrasonography, magnetic resonance imaging and computed tomography have some limitations in terms of their ability to detect distant metastases. The purpose of the study was to search for additional diagnostic techniques for breast cancer detection. **Material and Methods.** Results of ¹⁸F-FDG PET/scans were retrospectively analyzed in 50 breast cancer patients. **Results.** Traditional imaging techniques showed suspicion for distant metastases in 29 patients. Of them, metastatic disease was histologically confirmed in 16 patients. Sensitivity and specificity of traditional imaging techniques were 80 % and 67.5 %, respectively. Distant metastases were not detected by ¹⁸F-FDG PET/CT in 29 patients, however in one of these patients, both CT and cytological examination performed during the follow-up period revealed pleural metastases. ¹⁸F-FDG PET/CT detected distant metastases in 21 patients. Of these patients, two had no evidence of metastases confirmed by biopsy and other diagnostic imaging methods as well as during follow-up period. The sensitivity and specificity of ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of distant metastases were 95 % and 93.3 %, respectively. **Conclusion.** Sensitivity of ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of breast cancer distant metastasis was significantly higher than that of the traditional imaging techniques.

Key words: positron emission tomography, PET/CT, ¹⁸F-FDG, distant metastases, breast cancer.

Введение

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили её устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии. Исследования, проводимые в настоящее время, направлены как на изучение уже существующих методик для расширения показаний к их использованию, совершенствование технической базы, так и на разработку новых радиофармацевтических препаратов (РФП) [1–3]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) основана на использовании позитрон-излучающих РФП. В отличие от других методов лучевой диагностики, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), при помощи ПЭТ можно обнаруживать небольшие концентрации вводимых агентов, обеспечивая возможность *in vivo* исследовать биологию опухоли [4]. Основным ограничением данного метода является невысокое пространственное разрешение (5–10 мм) по сравнению с КТ или МРТ. Кроме того, качество получаемого изображения существенно зависит от дозы вводимого РФП: чем выше доза, тем качественнее изображение, при этом введение больших

доз, естественно, лимитировано высокой лучевой нагрузкой на пациента.

Важным преимуществом ПЭТ перед однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) является возможность использовать широкий диапазон РФП. Радиофармацевтические препараты для ПЭТ основаны на частицах, которые присутствуют в биологических системах (¹⁸F, ¹¹C), в отличие от РФП для ОФЭКТ на основе ^{99m}Tc, ¹⁹⁹Tl или ¹¹¹In [4, 5]. Наиболее часто используемым РФП для ПЭТ является ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) [6–10]. Указанный РФП транспортируется в клетки и подвергается фосфорилированию, однако в отличие от глюкозы в дальнейшем не подвергается окислению. Скорость поглощения и уровень захвата ¹⁸F-ФДГ отражают интенсивность метаболизма глюкозы в опухоли, для количественной оценки которой в клинике используют такой показатель, как величина стандартизованного поглощения (SUV). При расчете SUV накопление РФП в новообразовании нормализуется на вводимую дозу РФП и массу пациента [11].

Еще в 1930-х годах XX века О. Wargurg [11] было установлено, что метаболизм глюкозы в опухолях существенно превышает аналогичные показатели в нормальных тканях. Это в полной мере справедли-

во и для ^{18}F -ФДГ, интенсивное включение которой в злокачественных новообразованиях отражает усиленный метаболизм глюкозы в опухолях. В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение целесообразности и определение показаний использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при раке молочной железы (РМЖ) [12]. Показано, что интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ коррелирует с более агрессивным течением опухолевого процесса. Главным образом это утверждение основано на сопоставлении результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, гистологического типа РМЖ и показателей клеточной пролиферации [12–15]. Менее сильные связи выявлены между уровнем аккумуляции ^{18}F -ФДГ с микрососудистой плотностью, ангиогенезом и плотностью опухолевых клеток [12, 13, 16]. Кроме того, поглощение указанного РФП не коррелирует с такими важными для прогноза течения заболевания факторами, как рецепторный статус, состояние регионарных лимфатических узлов и размер опухоли. В клинической практике ПЭТ с ^{18}F -ФДГ активно используют для динамического наблюдения за больными РМЖ.

Одной из серьезных проблем в онкологии является отдаленное метастазирование в процессе динамического наблюдения или на фоне проводимой терапии. Так, у больных РМЖ с большими опухолями (Т3) риск отдаленных метастазов достаточно высок, составляя 8,3–15,1 % [6–8].

Стандартными методами лучевой диагностики при обследовании пациентов с местнораспространенным раком молочной железы являются рентгенография грудной клетки (РГК), маммография, ультразвукография молочной железы и дополнительные исследования в зависимости от симптоматики: МРТ грудной клетки; остеосцинтиграфия; КТ, ультразвукография или МРТ брюшной полости; КТ, ультразвукография или МРТ таза. В то же время традиционные методы визуализации имеют свои ограничения при выявлении отдаленных метастазов РМЖ [16].

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении отдаленных метастазов у пациенток с верифицированным раком молочной железы.

Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 50 пациенток с диагнозом рак молочной железы II–IV стадии, наблюдающихся в КГУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» с 2015 по 2016 г. Всем пациенткам стандартно выполнялись остеосцинтиграфия, КТ брюшной полости и грудной клетки, при необходимости – ультразвукография. Кроме этого, всем больным проводилась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Исследование выполнялось на томографе GE Discovery 600 на базе Центра ядерной меди-

цины ФГБУЗ СКЦ ФМБА России (г. Красноярск). Показанием к выполнению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ явилось подозрение на наличие отдаленных метастазов по данным традиционных методов лучевой диагностики (n=32), местнораспространенный рак молочной железы (n=25) и подозрение на злокачественную опухоль молочной железы (n=3).

Позитронно-эмиссионная томография всего тела (от уровня глазниц до средней трети бедра) выполнялась в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации ПЭТ-данных. Исследование проводилось натощак (прием пищи исключался минимум за 6 ч до исследования), радиофармпрепарат ^{18}F -ФДГ вводился внутривенно в дозе 300–550 МБк (8–15 мКи) и через 60–90 мин выполнялось сканирование. Полученные изображения были реконструированы с использованием стандартных программ. Результаты каждого исследования интерпретировались специалистами по рентгенологии и радиологии.

Наличие или отсутствие отдаленных метастазов подтверждалось данными гистологических исследований или традиционных методов диагностики, либо при динамическом наблюдении за пациентами (сроки наблюдения – 1–20 мес).

Для оценки полученных результатов проводили расчет чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ по следующим формулам:

чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100 \%$;

специфичность = $\text{ИО}/(\text{ЛП}+\text{ИО}) \times 100 \%$,

где ИП – истинно положительное решение: наличие признаков метастатического поражения по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (традиционных методов лучевой диагностики) и результатам верификации; ЛО – ложноотрицательное решение: отсутствие метастатического поражения по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (традиционных методов лучевой диагностики) при наличии метастазов по данным верифицирующих методик; ЛП – ложноположительное решение: наличие признаков метастатического поражения по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (традиционных методов лучевой диагностики) при отсутствии метастазов по данным верифицирующих методик; ИО – истинно отрицательное решение: отсутствие данных за метастатический процесс по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (традиционных методов лучевой диагностики) и верифицирующих методик.

Результаты

Результаты комплексного обследования и клинического наблюдения позволили выявить наличие отдаленных метастазов (рис. 1, 2) у 19 пациенток, при этом в 70 % случаев наблюдалось метастатическое поражение костей скелета и лимфатического аппарата. Наличие метастазов было подтверждено гистологически у 7 пациенток, по результатам дополнительных диагностических процедур – у 9, при динамическом наблюдении – у 3 больных.

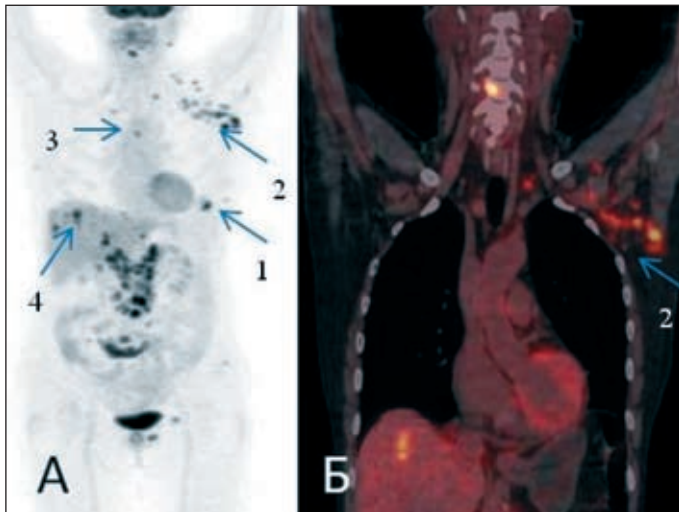


Рис. 1. Пациентка с диагнозом рак левой молочной железы. Состояние после полихимиотерапии. Метаболически активное образование левой молочной железы (1) с метастатическим поражением печени (4), надпочечников, скелета; подмышечных, над- и подключичных лимфоузлов слева (2), забрюшинных и средостенного (3) лимфоузлов – в виде множественных участков гиперфиксации индикатора. А – ПЭТ-скан, Б – совмещенные ПЭТ/КТ томограммы

Fig. 1. Left-sided breast cancer after polychemotherapy. Metabolically active lesion in the left breast (1) with metastatic lesions in the liver (4), adrenal glands, skeleton; axillary, supraclavicular and subclavian lymph nodes on the left (2), retroperitoneal and mediastinal (3) lymph nodes as multiple sites of hyperfixation of the radiotracer. A: PET scan. B: combined PET/CT tomograms

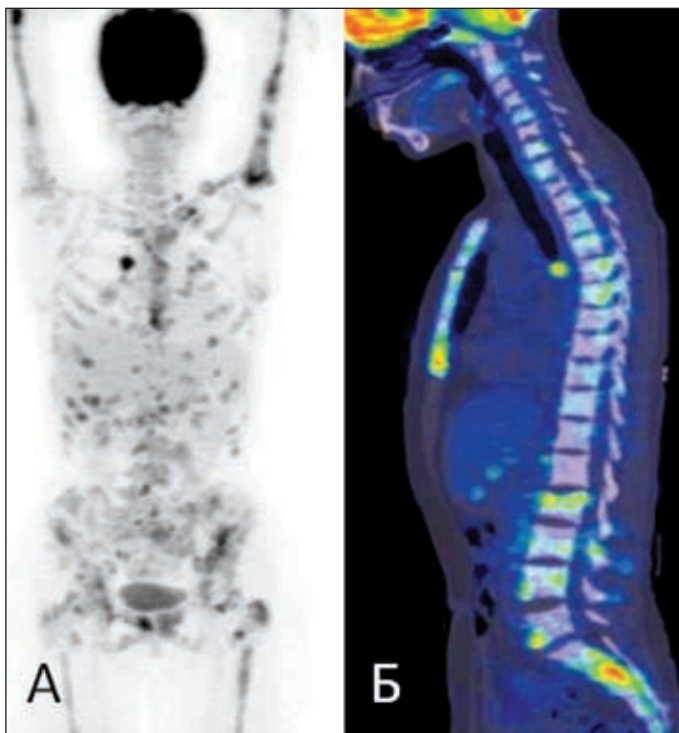


Рис. 2. Пациентка с диагнозом рак правой молочной железы. Состояние после радикальной мастэктомии в 2007 г. Признаки тотального метаболически активного поражения скелета вторичного характера. Вторичное метаболически активное поражение печени; лимфоузлов средостения, забрюшинных, подвздошных, над- и подключичного слева. А – ПЭТ-скан, Б – совмещенные ПЭТ/КТ томограммы

Fig. 2. Right-sided breast cancer after radical mastectomy. Signs of metabolically active secondary bone lesions. Metabolically active secondary lesions in the liver, mediastinal, retroperitoneal, iliac, and supraclavicular lymph nodes on the left. A: PET scan. B: combined PET/CT tomograms

У 31 больной по данным комплексного обследования и клинического наблюдения не было выявлено отдаленных метастазов. У 4 пациенток с подозрением на метастатическое поражение локализация процесса позволила выполнить биопсию, при гистологическом исследовании данных за метастаз не получено. У 16 больных по результатам дополнительных методов лучевой диагностики также не был подтвержден метастатический процесс. Диагноз отдаленного метастазирования был также отклонен у 11 пациенток после динамического наблюдения, при этом медиана наблюдения составила 10 мес. Ни одна из пациенток (n=31) без отдаленных метастазов не умерла во время наблюдения. У 4 больных впоследствии наблюдалось прогрессирование заболевания, которое сопровождалось появлением метастазов в регионарные лимфатические узлы (n=1), отдаленные лимфатические узлы (n=2), кости (n=4) и легкие (n=1).

По результатам исследования с использованием традиционных методов лучевой диагностики было высказано подозрение на наличие отдаленных метастазов у 29 пациенток из 50 обследованных, из них у 16 подтвержден метастатический процесс. По нашим данным, чувствительность традиционных методов лучевой диагностики в выявлении отдаленных метастазов составила 80 %, специфичность – 67,5 %.

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 29 пациенток не было диагностировано отдаленных метастазов, однако при динамическом наблюдении у одной из них было выявлено метастатическое поражение

плевры, подтвержденное при КТ грудной клетки и цитологическом исследовании. У 21 пациентки по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были зафиксированы отдаленные метастазы. Однако у двух из них метастатическое поражение не было подтверждено ни результатами биопсии, ни данными других методов лучевой диагностики и при динамическом наблюдении (таблица). Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в обнаружении отдаленных метастазов составила 95 %, специфичность – 93,3 %.

Обсуждение

В процессе проведения исследования у 19 из 50 пациенток РМЖ были выявлены отдаленные метастазы. Следует отметить, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ значительно превосходили традиционные методы лучевой диагностики по чувствительности и специфичности. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обнаружены метастазы, которые не были выявлены традиционными методами лучевой диагностики у 3 (16 %) из 19 пациенток.

В настоящее время известным фактом является способность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обнаруживать и дополнительно характеризовать отдаленные метастазы рака молочной железы. По данным литературы, у 16–30 % пациенток с локорегионарными рецидивами РМЖ эта гибридная методика используется для выявления отдаленных метастазов. Известно, что у 24 % пациенток данные изменения развиваются в течение 18 мес после диагностики рецидива заболевания, при этом чувствительность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении отдаленных метастазов, по разным источникам, варьирует от 84 до 93 % [17, 18].

Наиболее частой локализацией гематогенных метастазов РМЖ являются кости скелета. Несмотря на то, что остеосцинтиграфия обладает достаточно высокой общей чувствительностью в обнаружении костных метастазов, однако эти показатели снижаются при диагностике литических поражений или очагов, ограниченных костным мозгом. Тогда как ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять как остеолитические, так и остеобластические костные метастазы [19]. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике костных метастазов колеблется от 56 до 100 %, при выявлении литических

Таблица / Table

Результаты исследований

Study results

Результат исследования/ Study results	ПЭТ/PET	Традиционные методы исследования/ Traditional methods
Истинноположительный/ True positive	19	16
Истинноотрицательный/ True negative	28	18
Ложноположительный/ False positive	2	13
Ложноотрицательный/ False negative	1	3

костных метастазов – 100 % (против 70 % для остеосцинтиграфии) [20–22]. Кроме этого, следует отметить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не только дает информацию о структуре костных поражений за счет КТ, но и позволяет оценить их метаболическую активность с помощью ПЭТ.

Полученные результаты показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является более точным методом, чем традиционные методы лучевой диагностики для выявления отдаленных метастазов, что подтверждают данные литературы [23–27]. Считается, что данный метод лучевой визуализации имеет ограниченное значение в выявлении и ранней диагностике РМЖ, в частности при малых и неинвазивных опухолях. Следовательно, использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапах первичной диагностики рака молочной железы нецелесообразно. Однако данный метод информативен при выявлении отдаленных метастазов, рецидивах РМЖ.

Заключение

Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ существенно превосходят традиционные методы лучевой диагностики при выявлении отдаленных метастазов рака молочной железы (чувствительность – 95 %, специфичность – 93,3 %). Метод показан к широкому использованию в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016; 97(5): 306–313. [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radionuclide teranostic of malignancies. Journal of radiology and nuclear medicine. 2016; 97(5): 306–313. (in Russian)].
2. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015; S2: 45–47. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S. Experience in developing innovative radiopharmaceuticals at the Tomsk Research Institute of Oncology. Siberian Journal of Oncology. 2015; S2: 45–47. (in Russian)].

3. Vag T., Steiger K., Rossmann A., Keller U., Noske A., Herhaus P., Ettl J., Niemeyer M., Wester H.J., Schwaiger M. PET imaging of chemokine receptor CXCR4 in patients with primary and recurrent breast carcinoma. EJNMMI Res. 2018 Sep 6; 8(1): 90. doi: 10.1186/s13550-018-0442-0.
4. Tewson T., Krohn K. PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. Semin Nucl Med. 1998; 28: 221–34. doi: 10.1016/s0001-2998(98)80028-7.
5. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Маммосцинтиграфия с ^{18}F в диагностике рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008; 6: 5–10. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Mammoscintigraphy with ^{18}F for breast cancer detection. Siberian Journal of Oncology. 2008; 6: 5–10. (in Russian)].
6. Benard F., Turcotte E. Imaging in breast cancer: single-photon computed tomography and positron-emission tomography. Breast Cancer Res 2005; 7(4): 153–62. DOI: 10.1186/bcr1201.

7. Eubank W.B., Mankoff D.A. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005; 35(2): 84–99. doi: 10.1053/j.semnucmed.2004.11.001.
8. Kelloff G.J., Hoffman J.M., Johnson B., Scher H.I., Siegel B.A., Cheng E.Y., Cheson B.D., O'shaughnessy J., Guyton K.Z., Mankoff D.A., Shankar L., Larson S.M., Sigman C.C., Schilsky R.L., Sullivan D.C. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005; 11(8): 2785–808. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2626.
9. Haidar M., Baassiri A., Maroun G., Barakat A., Nassar L., Abusamra M., Gharzeddine K., Berjawi G. New era of PET/CT in breast cancer: high-resolution PET/dfCT. *Nucl Med Commun*. 2018 Nov; 39(11): 1039–1044. doi: 10.1097/MNM.0000000000000907.
10. Mankoff D.A., Muzi M., Krohn K.A. Quantitative positron emission tomography imaging to measure tumor response to therapy: what is the best method? *Mol Imaging Biol* 2003; 5(5): 281–5. doi: 10.1016/j.mibio.2003.09.002.
11. Warburg O. The metabolism of tumors. New York: Richard R. Smith; 1931.
12. Bos R., van Der Hoeven J.J., van Der Wall E., van Der Groep P., van Diest P.J., Comans E.F., Joshi U., Semenza G.L., Hoekstra O.S., Lamertins A.A., Molthoff C.F. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 379–87. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.379.
13. Avril N., Menzel M., Dose J., Schelling M., Weber W., Jänicke F., Nathrath W., Schwaiger M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001; 42(1): 9–16.
14. Mankoff D.A., Dunnwald L.K., Gralow J.R., Ellis G.K., Charlop A., Lawton T.J., Schubert E.K., Tseng J., Livingston R.B. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med*. 2002; 43(4): 500–9.
15. Oshida M., Uno K., Suzuki M., Nagashima T., Hashimoto H., Yagata H., Shishikura T., Imazeki K., Nakajima N. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer*. 1998(1): 2227–34.
16. Alessio A.M., Kinahan P.E., Cheng P.M., Vesselle H., Karp J.S. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am*. 2004 Nov; 42(6): 1017–32.
17. Quon A., Gambhir S.S. FDG-PET and beyond: Molecular breast cancer imaging. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1664–1673. doi: 10.1200/JCO.2005.11.024.
18. Tafra L. Positron emission tomography (PET) and mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan; 14(1): 3–13. doi: 10.1245/s10434-006-9019-7.
19. Eubank W.B. Diagnosis of recurrent and metastatic disease using F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *PET Clin*. 2006 Jan; 1(1): 15–24. doi: 10.1016/j.epet.2005.09.002.
20. Fogelman I., Cook G., Israel O., Van der Wall H. Positron emission tomography and skeletal metastases. *Semin Nucl Med*. 2005 Apr; 35(2): 135–42. doi: 10.1053/j.semnucmed.2004.11.005.
21. Du Y., Cullum I., Illidge T.M., Ell P.J. Fusion of metabolic function and morphology: Sequential [18F] Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of skeletal metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10; 25(23): 3440–7. doi: 10.1200/JCO.2007.11.2854.
22. Nakai T., Okuyama C., Kubota T., Yamada K., Ushijima Y., Tanike K., Suzuki T., Nishimura T. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic skeletal metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Nov; 32(11): 1253–8. doi: 10.1007/s00259-005-1842-8.
23. Fuster D., Duch J., Paredes P., Velasco M., Muñoz M., Santamaria G., Fontanillas M., Pons F. Preoperative staging of large primary 1118 Role of PET/CT in Primary Breast Cancer Staging breast cancer with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10; 26(29): 4746–51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1496.
24. Carkaci S., Macapinlac H.A., Cristofanilli M., Mawlawi O., Rohren E., Gonzalez Angulo A.M., Dawood S., Reshetkova E., Le-Petross H.T., Yang W.T. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: Preliminary data. *J Nucl Med*. 2009 Feb; 50(2): 231–8. doi: 10.2967/jnumed.108.056010.
25. Alberini J.L., Lerebours F., Wartski M., Fourme E., Le Stanc E., Gontier E., Madar O., Cherel P., Pecking A.P. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2009 Nov 1; 115(21): 5038–47. doi: 10.1002/encr.24534.
26. Groheux D., Moretti J.L., Baillet G., Espie M., Giacchetti S., Hindie E., Hennequin C., Vilcoq J.R., Cuvier C., Toubert M.E., Filmont J.E., Sarandi F., Misset J.L. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1; 71(3): 695–704. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.056.
27. Heusner T.A., Kuemmel S., Koeninger A., Hamami M.E., Hahn S., Quinsten A., Bockisch A., Forsting M., Lauenstein T., Antoch G., Stahl A. Diagnostic value of diffusionweighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; 37(6): 1077–86. doi: 10.1007/s00259-010-1399-z.

Поступила/Received 03.10.2018
Принята в печать/Accepted 12.11.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чанчикова Наталья Геннадьевна, директор, Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск, Россия). ORCID: 0000-0002-7079-4067.

Карлова Елена Анатольевна, врач-рентгенолог, Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 8288-4370. AuthorID (РИНЦ): 995743. ORCID: 0000-0002-3179-1381.

Савельева Анастасия Сергеевна, врач-рентгенолог, Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 6119-3241. Researcher ID (WOS): N-7431-2015. Author ID (Scopus): 56971189200. ORCID: 0000-0001-7013-1143.

Силкина Ольга Андреевна, радиолог, Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск, Россия). Researcher ID (WOS): Q-9139-2018. ORCID: 0000-0002-5280-943X.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Синиликин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Чанчикова Наталья Геннадьевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карлова Елена Анатольевна: анализ научной работы, обработка клинического материала.

Савельева Анастасия Сергеевна: оформление демонстрационного материала, анализ научной работы.

Силкина Ольга Андреевна: анализ научной работы, коррекция черновика рукописи.

Чернов Владимир Иванович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Зельчан Роман Владимирович: коррекция черновика рукописи, обработка клинического материала.

Синилкин Иван Геннадьевич: статистическая обработка, оформление демонстрационного материала.

Брагина Ольга Дмитриевна: литературный обзор, обработка клинического материала.

Медведева Анна Александровна: литературный обзор, обработка клинического материала, составление черновика рукописи и оформление статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia G. Chanchikova, Director, Center of Nuclear Medicine (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7079-4067.

Elena A. Karlova, MD, Radiologist, Center of Nuclear Medicine (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3179-1381.

Anastasia S. Savelyeva, MD, Radiologist, Center of Nuclear Medicine (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-7431-2015. Author ID (Scopus): 56971189200. ORCID: 0000-0001-7013-1143.

Olga A. Silkina, MD, Radiologist, Center of Nuclear Medicine (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-9139-2018. ORCID: 0000-0002-5280-943X.

Vladimir I. Chernov, MD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

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

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

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

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

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalia G. Chanchikova: critical review with valuable intellectual content.

Elena A. Karlova: analysis of the study results, clinical data management.

Anastasia S. Savelyeva: contribution to the preparation of scientific illustrations, analysis of the research findings.

Olga A. Silkina: clinical data analysis, manuscript draft correction.

Vladimir I. Chernov: concept design, analysis of the study results.

Roman V. Zelchan: manuscript draft correction, clinical data analysis.

Ivan G. Sinilkin: statistical data processing, preparation of scientific illustrations.

Olga D. Bragina: literature review, clinical data analysis.

Anna A. Medvedeva: literature review, clinical data analysis, material processing, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Медведников А.А., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Пленкин С.М., Попова Н.В., Захаров А.Г., Николаева Н.А., Радостев С.И., Литвинцев А.А. Отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки: качество жизни и выживаемость пациентов. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 97–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-97-102.

For citation: Medvednikov A.A., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Plenkin S.M., Popova N.V., Zakharov A.G., Nikolaeva N.A., Radostev S.I., Litvintsev A.A. Long-term outcomes of sphincter-sparing surgeries in mid- and lower ampullary rectal cancer: quality of life and survival of patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 97–102. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-97-102.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СФИНКТЕРОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ СРЕДНЕ- И НИЖНЕАМПУЛЯРНОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

А.А. Медведников¹, А.В. Шелехов^{1,2,3}, В.В. Дворниченко^{1,2,3}, Р.И. Расулов^{1,3}, С.М. Пленкин¹, Н.В. Попова¹, А.Г. Захаров¹, Н.А. Николаева¹, С.И. Радостев¹, А.А. Литвинцев¹

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

Россия, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. E-mail: bidgo@inbox.ru¹

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия²

Россия, 664022, г. Иркутск, ул. 3 июля, 8²

ИГМАПО – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия³

Россия, 664000, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100³

Аннотация

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с морфологически подтвержденными злокачественными опухолями прямой кишки. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ пациентов ГБУЗ ООД г. Иркутска, которым с 1999 по 2012 г. были выполнены следующие операции: брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал и сфинктеросохраняющая низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с наложением аппаратного колоанального анастомоза. **Результаты.** Исследовались две группы пациентов: основная группа (сфинктеросохраняющая низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки) и контрольная группа (брюшно-анальная резекция прямой кишки). Сравнивались не только онкологические показатели (пятилетняя выживаемость), но и качество жизни пациентов (шкала Wexner). Через год после оперативного лечения отмечено, что в обеих группах наблюдается улучшение удержательной функции. Однако 17 (25 %) пациентов контрольной группы отмечают неудовлетворительную функцию замыкательного аппарата (11–20 баллов по шкале Wexner), резко ограничивающую их социальную активность и требующую использования анальных тампонов. Также в группе контроля после первого года отмечаются явления инконтиненции различной степени проявления у 63 (95 %) больных. При анализе пациентов основной группы выявлено значительное улучшение качества жизни, связанное с удовлетворительной работой сфинктерного аппарата прямой кишки. У 40 (45 %) из 88 больных, переживших 1 год, после заполнения ими опросников не выявлено значимых нарушений замыкательной функции, что повлияло на их социальную адаптацию. У остальных пациентов имелись явления недержания твердого кала или неспособность удерживать каловые массы в течение длительного времени (менее 10 баллов по шкале Wexner). **Заключение.** Использование низкой передней резекции прямой кишки с наложением аппаратного колоанального анастомоза при хирургическом лечении рака достоверно улучшает качество жизни пациента без ущерба для радикальности и безопасности лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, синдром «низкой передней резекции прямой кишки», качество жизни.

LONG-TERM OUTCOMES OF SPINKTER-SPARING SURGERIES IN MID- AND LOWER AMPULLARY RECTAL CANCER: QUALITY OF LIFE AND SURVIVAL OF PATIENTS

A.A. Medvednikov¹, A.V. Shelekhov^{1,2,3}, V.V. Dvornichenko^{1,2,3}, R.I. Rasulov^{1,3}, S.M. Plenkin¹, N.V. Popova¹, A.G. Zakharov¹, N.A. Nikolaeva¹, S.I. Radostev¹, A.A. Litvintsev¹

Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia¹

32, Frunze Street, 664035-Irkutsk, Russia. E-mail: bidgo@inbox.ru¹

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia²

8, 3 July Street, 664022-Irkutsk, Russia²

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russia³

100, mikroryon Yubileiny, 664000, Irkutsk, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to comparatively analyze surgical outcomes in patients with histologically proven rectal cancer. **Material and Methods.** From 1999 to 2012, 174 patients with histologically proven rectal cancer underwent abdominal-anal resection of the rectum with bringing down the sigmoid colon into the anal canal and sphincter-preserving low intra-abdominal resection of the rectum with coloanal anastomosis. **Results.** Two groups of patients were studied: the main group (sphincter-preserving low intra-abdominal rectal resection) and the control group (abdominal-anal resection of the rectum). The 5-year survival rates and quality of life of the patients (Wexner scale) were compared. Improvement in fecal retention function was observed in both groups a year after surgery. However, 17 patients in the control group (25 %) had unsatisfactory function of the closure apparatus (11–20 points on the Wexner scale), sharply limiting their social activity and requiring the use of anal tampons. Fecal incontinence was observed in 95% of the control group patients 1 year after surgery. A significant improvement in the quality of life associated with adequate sphincter function was found in the main group of patients. In 40 out of 88 patients who had survived 1 year (45 %), no significant violations of the closure function were revealed. The remaining patients had symptoms of fecal incontinence or inability to control bowel movements for a long time (less than 10 points on the Wexner scale). **Conclusion.** The use of low anterior rectal resection with coloanal anastomosis in the surgical treatment of cancer, significantly improves the patient's quality of life without compromising the radicality and safety of treatment.

Key words: rectal cancer, abdominal-anal resection of the rectum, low anterior resection of the rectum, quality of life.

Введение

История хирургии рака прямой кишки представляет собой непрерывную эволюцию хирургических технологий на протяжении многих лет, целью которой было улучшение не только онкологических результатов, но и качества жизни пациента [1]. В настоящее время все большее внимание уделяется выполнению сфинктеросохраняющих операций, позволяющих сохранить пациенту непрерывность толстой кишки, улучшая при этом качество жизни и возвращая их в прежнюю социальную среду.

Однако после таких операций у части пациентов развиваются осложнения в виде образования стриктуры сформированного анастомоза, недержания газов и кала. В последнее время широкое распространение получил термин «синдром низкой передней резекции прямой кишки» после сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке. Он проявляется частыми императивными позывами к дефекации, многомоментным опорожнением и чувством неполной эвакуации, а также различной

степени недержанием кала. Данный симптомо-комплекс встречается в 19–52 % случаев [2–4]. К основным сфинктеросохраняющим оперативным вмешательствам, используемым при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки, относятся брюшно-анальная резекция прямой кишки и низкая передняя резекция прямой кишки [5–7].

Целью исследования являлся сравнительный анализ отдаленных результатов сфинктеросохраняющих операций при средне- и нижеампулярном раке прямой кишки для определения оптимального способа хирургического лечения.

Материал и методы

С 1999 по 2012 г. в клиническое исследование включены 174 пациента с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями прямой кишки (аденокарцинома разной степени дифференцировки), локализованными в средне- и нижеампулярном отделах, которые были разделены на основную группу (ОГ) и группу клинического сравнения (ГКС). Сравнимые

группы формировались после проведенного хирургического лечения. При выборе пациентов для исследования мы руководствовались следующими факторами:

- наличие морфологически подтвержденной злокачественной опухоли прямой кишки с локализацией в нижеампулярном и среднеампулярном отделе прямой кишки (расположение нижнего полюса опухоли на расстоянии не ниже 4 см от анального канала);

- полное удаление мезоректальной клетчатки с лимфаденэктомией (параректальные лимфатические узлы, узлы верхне-прямокишечные, нижнебрыжеечные сосуды);

- отсутствие на момент операции отдаленных метастазов;

- формирование колоректального или колоанального анастомоза (применение сфинктеросохраняющих методик) без применения резервуарных технологий;

- удовлетворительная функция сфинктерного аппарата до начала лечения;

- согласие пациента на участие в исследовании и собственноручное заполнение им опросников.

В основную группу были включены 100 больных, которым выполнялась сфинктеросохраняющая низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза.

В группу клинического сравнения вышли 74 пациента, перенесшие брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал.

Средний возраст пациентов в ОГ составил $59 \pm 1,1$ года, в ГКС – $57,9 \pm 1,2$ года ($p=0,501$). Распределение по полу в ОГ: женщины – 43 (43 %), мужчины – 57 (53 %); в ГКС: женщины – 40 (54 %), мужчины – 34 (46 %) ($p=0,151$). При анализе распределения пациентов по полу и возрасту не выявлено достоверных различий. Распределение по стадиям представлено в табл. 1.

Всем пациентам обеих групп проводилось комплексное обследование, включающее клинико-лабораторный, ультразвуковой, рентгенологический, эндоскопический и морфологический методы исследования.

Предоперационная лучевая терапия была проведена 70 (94,5 %) больным в контрольной группе и 95 (95 %) – в основной ($p=0,272$). Причиной отказа от предоперационной лучевой терапии у ряда больных было профузное ректальное кровотечение, потребовавшее выполнения полного объема. В трех случаях лучевая терапия не проводилась из-за подозрения на параканкротный абсцесс.

При контрольном обследовании всем пациентам в обязательном порядке предлагалось определить их уровень качества жизни до операции и после нее, а также степень социальной и трудовой реабилитации в послеоперационном периоде. Для этого использовалась Кливлендская балльная шкала недержания (Wexner score). Наилучший результат – 0 баллов (больной не имеет эпизодов недержания ни одного из компонентов кишечного содержимого, не нуждается в использовании прокладок и изменении привычного стиля жизни). С увеличением количества баллов возрастает степень недержания, их большое количество (максимум 20 баллов) свидетельствует об отсутствии удерживания кала и газов (табл. 2).

Для оценки различий полученных параметрических значений в исследованных группах применяли двухвыборочный t-тест с разными дисперсиями. Достоверность различий непараметрических данных оценивали по критерию согласия (χ^2). За минимальный порог принимали вероятность $p=0,05$. Расчет параметров эффективности предложенных методов лечения производили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Выживаемость пациентов в клинических группах рассчитана методом Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение

Все пациенты в течение первого года после операции проходили контрольное обследование через каждые 3 мес. Превентивные стомы были закрыты у всех пациентов обеих клинических групп в период 3–6 мес, поэтому помимо лабораторных и инструментальных исследований у всех пациентов определялось состояние держания кала и газов.

Время восстановительных операций по закрытию петлевой стомы в основной и контрольной

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов сравниваемых групп по стадиям

Distribution of patients by stages

Стадия/Stage	Основная группа/ Study group (n=100)	Контрольная группа/ Control group (n=74)
I (T1–2N0M0)	11 (11 %)	20 (27 %)
IIa (T3N0M0)	45 (45 %)	29 (39 %)
IIb (T4N0M0)		
IIIa (T1–2N1M0)	4 (4 %)	
IIIb (T3–4N1M0)	31 (31 %)	22 (30 %)
IIIc (ТлюбаяN2M0)	9 (9 %)	3 (4 %)

Таблица 2/Table 2

Кливлендская шкала недержания (Wexner score)
Cleveland Incontinence Scale (Wexner score)

Тип недержания/ Type of incontinence	Никогда/ Never (0)	Частота, баллы/Frequency, points			
		Редко (<1 в месяц)/ Rarely (<1 per month)	Иногда (<1 в неделю, >1 в месяц)/ Sometimes (<1 per week, >1 per month)	Часто (<1 в день, >1 в неделю)/ Frequently (<1 per day, >1 per week)	Всегда (>1 в день)/ Always (>1 per day)
Плотный кал/ Dense feces	0	1	2	3	4
Жидкий кал/ Liquid feces	0	1	2	3	4
Газ/Gas	0	1	2	3	4
Ношение прокладок/ Wearing pads	0	1	2	3	4
Изменение образа жизни/ Lifestyle change	0	1	2	3	4

Таблица 3/Table 3

Показатели Wexner score в разные сроки после операции у пациенто
в основной и контрольной группы

Wexner score values in different follow-up time after surgery in patients of the study and control groups

Группа/Group	Сроки после операции/Follow-up time after surgery		
	1 год/1 year	2 года/2 years	5 лет/5 years
Основная/ Study group	9,13	7,42	5,06
Контрольная/ Control group	13,76	9,65	7,91
p	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001

группах не отличалось, в основном это зависило от необходимости проведения адъювантной химиотерапии. В основной группе химиотерапия проведена у 44 (44 %), в группе контроля – у 25 (34 %) пациентов. Средние сроки операции по закрытию стомы у больных, получивших адъювантную химиотерапию, были в пределах 8–9 мес, у больных, не получивших химиотерапию, – 3 мес.

В течение первого года после оперативного лечения рака прямой кишки, после выполнения восстановительной операции проводилась оценка функции удержания. В результате проведенного анализа было установлено, что у всех пациентов отмечаются явления недержания разной степени. При этом в группе контроля недостаточность анального сфинктера I степени (до 5 баллов по шкале Wexner) наблюдалась у 15 % больных, II степени (6–10 баллов по шкале Wexner) – у 33 %, III степени (11–20 баллов по шкале Wexner) – у 52 % пациентов. У больных основной группы недостаточность анального сфинктера I степени зарегистрирована в 61 %, II степени – в 39 % случаев, инконтиненции III степени не наблюдалось ни у одного больного (p=0,0001) (табл. 3).

При оценке отдаленных результатов лечения установлено, что показатели 5-летней вы-

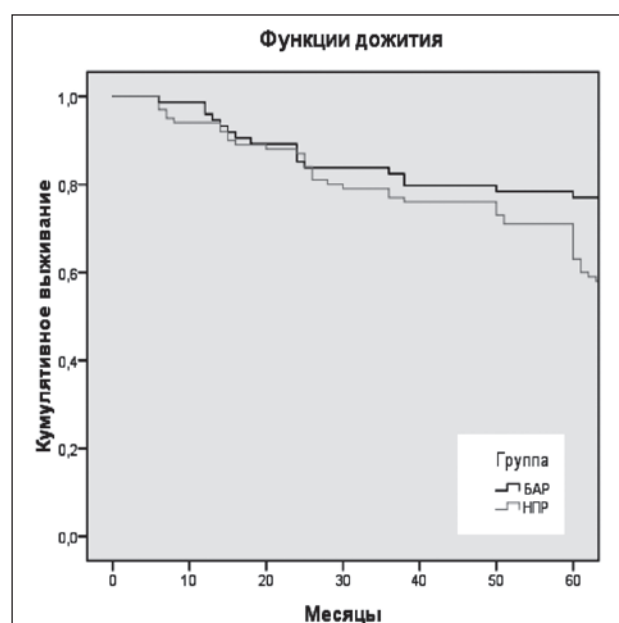


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости у больных основной (НПР) и контрольной (БАР) групп

Fig. 1. The 5-year survival in patients of the study and control groups

живаемости у больных раком прямой кишки в сравниваемых группах оказались практически одинаковыми (рис. 1) и составили 76 и 69 % соответственно ($p=0,0001$). Данное обстоятельство позволяет утверждать, что выполнение сфинктеросохраняющей низкой внутрибрюшной резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза не нарушает принципов радикальности оперативного вмешательства и не ухудшает отдаленные онкологические результаты лечения.

По истечении первого года после операции, на этапе контрольного обследования по результатам заполнения опросников, улучшение удержательной функции наблюдается у пациентов обеих групп. Тем не менее в контрольной группе 17 (25 %) пациентов отметили неудовлетворительную функцию замыкательного аппарата (11–20 баллов по шкале Wexner), что резко ограничивало их социальную активность и требовалось использование анальных тампонов. Также в группе контроля у 63 (95 %) больных через 1 год после лечения сохраняются явления инконтиненции различной степени. Напротив, в основной группе пациенты отмечают значительное улучшение качества жизни, что связано с удовлетворительной работой сфинктерного аппарата прямой кишки. Так, 40 (45 %) из 88 больных, переживших 1 год, при заполнении опросников не отметили значимых нарушений замыкательной функции, что благоприятно повлияло на их социальную адаптацию. У остальных пациентов наблюдались явления недержания твердого кала или неспособность удерживать каловые массы

в течение длительного времени (менее 10 баллов по шкале Wexner).

Таким образом, в течение нескольких месяцев после закрытия стомы происходит физиологическая и психологическая адаптация пациентов обеих групп, что подтверждается улучшением качества жизни. Следует отметить, что период адаптации протекает быстрее у больных основной группы.

Заключение

При анализе отдаленных результатов лечения в сравниваемых группах не выявлено значимых различий в показателях пятилетней выживаемости, однако при оценке функциональных результатов отмечается улучшение функции замыкательного аппарата прямой кишки у пациентов после сфинктеросохраняющей низкой внутрибрюшной резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза по сравнению с больными, перенесшими брюшно-анальную резекцию прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал. Через один год после операции в основной группе наблюдается более качественная удерживательная функция (9,13 баллов по шкале Wexner), чем у больных в контрольной группе (13,76 баллов по шкале Wexner). Через 5 лет после операции показатели шкалы Wexner составили 5,06 и 7,91 соответственно ($p=0,0001$). Таким образом, использование низкой передней резекции прямой кишки при хирургическом лечении рака достоверно улучшает качество жизни пациента без ущерба для радикальности и безопасности лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lange M.M., Rutten H.J., van de Velde C.J. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol.* 2009 May; 35(5): 456–63. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.012.
2. Hallbook O., Sjodahl R. Surgical approaches to obtain optimal bowel function. *Semin Surg Oncol.* 2000 AprMay; 18(3): 249–58.
3. Kakodkar R., Gupta S., Nundy S. Low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: functional assessment and factors affecting outcome. *Colorectal Dis.* 2006 Oct; 8(8): 650–6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.00992.x.
4. Rao G.N., Drew P.J., Lee P.W., Monson J.R., Duthie G.S. Anterior resection syndrome is secondary to sympathetic denervation. *Int J Colorectal Dis.* 1996; 11(5): 250–8. doi: 10.1007/s003840050056.
5. Жерлов Г.К., Баширов С.Р. Резервуарные и сфинктеромоделирующие технологии в хирургии рака прямой кишки. Новосибирск, 2008. 184 с. [Zherlov G.K., Bashirov S.R. Reservoir and sphincter-

modeling technologies in rectal cancer surgery. Novosibirsk, 2008. 184 p. (in Russian)].

6. Tou S. Functional outcomes after low anterior resection: an important consideration. *Colorectal Dis.* 2017 May; 19(5): 415–416. doi: 10.1111/codi.13648.

7. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Савосина С.И., Усова А.В., Полежаева И.С. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(1): 5–10. [Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Savosina S.I., Usova A.V., Polezhaeva I.S. Immediate results of radical surgery under conditions of combined modality treatment of rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(1): 5–10. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-5-10.

Поступила/Received 13.05.2019

Принята в печать/Accepted 18.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведников Андрей Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения – колопроктологическим, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 6906-0832.

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 1429-3564.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 9628-8656.

Расулов Родион Исмагилович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 9947-8656.

Пленкин Сергей Михайлович, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Попова Надежда Владимировна, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Захаров Антон Геннадьевич, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Николаева Надежда Алексеевна, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

Радостев Сергей Иванович, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 9585-3174.

Литвинцев Александр Александрович, врач-хирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Медведников Андрей Александрович: написание рукописи, разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Шелехов Алексей Владимирович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Дворниченко Виктория Владимировна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Расулов Родион Исмаилович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пленкин Сергей Михайлович: сбор и обработка материала.

Попова Надежда Владимировна: сбор и обработка материала.

Захаров Антон Геннадьевич: сбор и обработка материала.

Николаева Надежда Алексеевна: сбор и обработка материала.

Радостев Сергей Иванович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Литвинцев Александр Александрович: сбор и обработка материала.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey A. Medvednikov, MD, Head of the Department of Colorectal Cancer Surgery, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Alexey V. Shelekhov, MD, DSc, Deputy Chief Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Viktoria V. Dvornichenko, MD, DSc, Professor, Chief Physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Rodion I. Rasulov, MD, DSc, Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Sergey M. Plenkin, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Nadezhda V. Popova, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Anton G. Zakharov, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Nadezhda A. Nikolaeva, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Sergey I. Radostev, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

Alexandr A. Litvintsev, MD, Surgeon, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey A. Medvednikov: writing of the manuscript, concept design, data processing, manuscript draft.

Alexey V. Shelekhov: concept design, data processing, manuscript draft.

Viktoria V. Dvornichenko: analysis of the study results, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Rodion I. Rasulov: analysis of the study results, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey M. Plenkin: data collection and processing.

Nadezhda V. Popova: data collection and processing.

Anton G. Zakharov: data collection and processing.

Nadezhda A. Nikolaeva: data collection and processing.

Sergey I. Radostev: concept design, data processing, manuscript draft.

Alexandr A. Litvintsev: data collection and processing.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Тонеев Е.А., Базаров Д.В., Пикин О.В., Чарышкин А.Л., Мартынов А.А., Лисютин Р.И., Зулькарняев А.Ш., Анохина Е.П. Продлённый сброс воздуха после лобэктомии у больных раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-103-110.

For citation: Toneev E.A., Bazarov D.V., Pikin O.V., Charyshkin A.L., Martynov A.A., Lisyutin R.I., Zul'karnyayev A.Sh., Anokhina E.P. Prolonged air leak after lobectomy in lung cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-103-110.

ПРОДЛЁННЫЙ СБРОС ВОЗДУХА ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.А. Тонеев^{1,2}, Д.В. Базаров³, О.В. Пикин⁴, А.Л. Чарышкин², А.А. Мартынов¹,
Р.И. Лисютин¹, А.Ш. Зулькарняев¹, Е.П. Анохина¹

ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия¹

Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90. E-mail: e.toneev@inbox.ru¹

ФГБУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия²

Россия, 432970, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42²

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», г. Москва, Россия³

Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2³

Московский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Россия⁴

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3⁴

Аннотация

Актуальность. Недостаточность аэростаза после резекции легкого является распространённым осложнением, которое встречается у 30–50 % больных в течение первых суток послеоперационного периода. Под продленным сбросом воздуха (ПСВ) понимают его поступление по дренажам более 5 сут. Частота ПСВ достигает 15 %. Несмотря на прогресс торакальной хирургии, включающий внедрение новейших сшивающих аппаратов и энергетических инструментов, интеллектуальных систем дренирования плевральной полости, различных методов плевродеза, стандартного подхода в лечении данного осложнения не существует. Наличие продленного сброса воздуха по дренажам ухудшает течение послеоперационного периода и способно вызвать фатальные осложнения. **Цель исследования** – улучшение непосредственных результатов лобэктомий у больных раком легкого за счёт оптимизации послеоперационного периода при развитии продленного сброса воздуха. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 194 пациентов, которым была выполнена лобэктомия с систематической ипсилатеральной лимфодиссекцией в 2017–18 гг. **Результаты.** В исследование включено 19 (9,8 %) пациентов с недостаточностью аэростаза. Летальности не было. Средний интервал между операцией и развитием осложнения составил 3,4 дня. Средний койко-день у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом – 8,7 сут, у больных с ПСВ – 14,8 сут. На основании анализа результатов исследования и данных других клиник разработан собственный алгоритм лечения пациентов с длительным поступлением воздуха по дренажам, который применяется в повседневной практике. **Заключение.** Лечение больных с продленным сбросом воздуха имеет мультидисциплинарный характер и обеспечивает приемлемый результат. Каждый случай ПСВ в послеоперационном периоде должен рассматриваться индивидуально, так как в настоящее время нет единого стандартизированного алгоритма ведения данных пациентов.

Ключевые слова: продленный сброс воздуха, резекция легкого, недостаточность аэростаза, лобэктомия, рак легкого.

PROLONGED AIR LEAK AFTER LOBECTOMY IN LUNG CANCER PATIENTS

E.A. Toneev^{1,2}, D.V. Bazarov³, O.V. Pikin⁴, A.L. Charyshkin², A.A. Martynov¹, R.I. Lisyutin¹, A.Sh. Zul'karnyaev¹, E.P. Anokhina¹

Ulyanovsk Regional Oncology Center, Ulyanovsk, Russia¹

90, 12-th of September Street, 432017, Ulyanovsk, Russia. E-mail: e.toneev@inbox.ru¹

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia²

42, Lva Tolstogo Street, 432970, Ulyanovsk, Russia²

Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russia³

2, Abrikosovskiy per., 119991, GSP-1, Moscow, Russia³

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation⁴

3, Botkinskiy per., 125284, Moscow, Russia⁴

Abstract

Background. Air-leak after lung resection is a common complication occurring in 30–50 % of patients immediately after surgery. The prolonged air-leak (PAL) is a serious problem if it lasts more than 5 days after lung surgery with the reported incidence of 15 %. Despite the progress in thoracic surgery including energy-based vessel-sealing devices and digital drainage systems, there is no universal agreement on the optimal treatment of patients with prolonged air-leaks. **The aim of the study:** to improve postoperative outcomes in patients with PAL by optimization of postoperative treatment algorithm. **Material and Methods.** Treatment outcomes were analyzed in 194 patients, who underwent lobectomy for non-small cell lung cancer in 2017–2018. **Results.** The prolonged air-leak was detected in 19 (9.8 %) patients after. The average time interval between surgery and development of this complication was 3.4 days. There was no mortality in our series. The median postoperative hospital stay was 8.7 days in patients with non-complicated postoperative period and 14.8 days in patients with PAL. Based on our own experience and practice we have developed and implemented an algorithm of the management of patients with PAL. **Conclusion.** The treatment of patients with PAL should be based on multidisciplinary approach providing safety of the patients after major lung resection. Each case with PAL should be discussed individually to achieve better results.

Key words: prolonged air leak, lung resection, aerostasis deficiency, lobectomy, lung cancer.

Введение

Сброс воздуха по дренажам у больных после резекций легкого является сложной и до конца не решенной проблемой. При возникновении альвеоларно-плеврального свища, при котором происходит сброс воздуха в плевральную полость из-за дефекта паренхимы легкого, летальность, по данным различных авторов, варьирует от 25 до 67 % [1–4]. Постоянное поступление воздуха вызывает развитие пневмоторакса, инфицирование плевральной полости, длительное нерасправление легкого. Все это значительно ухудшает послеоперационные результаты лечения, а также увеличивает сроки госпитализации. Для определения интенсивности сброса воздуха у пациентов с продленным сбросом воздуха (ПСВ) используется классификация, предложенная R. Cerfolio в 2009 г. [5] (табл. 1.).

Факторы риска развития продолжительного сброса воздуха в послеоперационном периоде: хроническая обструктивная болезнь легких, длительное применение стероидных препаратов, верхняя лобэктомия или билобэктомия, хирургическое уменьшение объема легкого при эмфиземе.

Цель исследования – улучшение непосредственных результатов лобэктомий у больных раком легкого за счёт оптимизации ведения послеоперационного периода при развитии продленного сброса воздуха.

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов с продленным сбросом воздуха по классификации R. Cerfolio
Distribution of patients with prolonged air discharge according to the classification of R. Cerfolio

Тип/Type	Характеристика/Characteristics
1 «FE»	При кашле, принудительный выход/ When coughing, forced exit
2 «E»	Только на выдохе/Exhale only
3 «I»	Только на вдохе/On inspiration only
4 «C»	Непрерывное поступление воздуха/ Continuous air

Таблица 2/Table 2

Демографические характеристики пациентов
Demographic characteristics of patients

Параметр/Parameter	Мужчины/Men (n=132)	Женщины/Women (n=62)
Медиана возраста, лет/Median age, years	65,7 ± 7,2	64 ± 8,3
ИМТ (медиана)/Body mass index (medium)	21,8	25,4
Сахарный диабет/ Diabetes	26 (19,6 %)	14 (22,6 %)
Сопутствующие легочные заболевания/ Concomitant lung diseases	89 (67,4 %)	43 (69,3 %)

Материал и методы

Проведен анализ послеоперационных результатов лечения 194 пациентов, которым была выполнена лобэктомия с систематической ипсилатеральной лимфодиссекцией в 2017–18 гг. Из исследования были исключены пациенты, перенесшие расширенно-комбинированные вмешательства, торакоскопические лобэктомии (исключены по причине их малого количества), а также больные, умершие в 1-е сут послеоперационного периода от острой сердечно-сосудистой недостаточности (табл. 2). В послеоперационном периоде возникло 19 (9,8 %) альвеолярных свищей.

Ведущим диагностическим критерием недостаточности аэростаза было наличие стойкого сброса воздуха по дренажам, клинические проявления дыхательной недостаточности, наличие подкожной эмфиземы. Основным методом инструментальной диагностики недостаточности аэростаза остается рентгенологический, который позволяет выявить гидропневмоторакс на стороне операции, ателектаз легкого, пневмомедиастинум. Бронхоскопия у пациентов с длительным сбросом воздуха по дренажам позволяет провести дифференциальную диагностику между истинным бронхоплевральным и альвеолярно-плевральным свищем и выбрать оптимальную лечебную тактику.

По срокам возникновения недостаточности аэростаза мы использовали классификацию T. Le Brigand [6], согласно которой выделяют 3 типа данного осложнения в зависимости от сроков возникновения. Ранний тип характеризуется возникновением ПСВ на 1–7-е сут, промежуточный – через 8–30 дней и поздний – возникновение свища после 30 сут с момента операции. В нашем исследовании у всех пациентов был ранний тип ПСВ.

При возникновении альвеолярно-плеврального свища и отсутствии отрицательной клинической картины в виде нарастания подкожной эмфиземы и дыхательной недостаточности на фоне смещения средостения дополнительное дренирование не производили. При наличии показаний (нарастающая эмфизема, дыхательная недостаточность, компрессия легкого, смещение средостения, сосудистая недостаточность) выполняли повторные хирургические вмешательства. Во время операции соблюдали традиционные меры профилактики

возникновения свищей. Культю бронха всегда ушивали аппаратным швом, дополнительно укрепляли механический шов Z-образными швами атравматичной нитью PDS3/0. Дополнительную плевризацию культи бронха не выполняли. Легочную паренхиму разделяли при помощи сшивающего аппарата, механический шов всегда укрепляли Z-образным швом викрил 3/0. При разделении небольшого количества паренхимы использовали рассечение тканей при помощи электрохирургических инструментов: биполярная и монополярная коагуляция, ультразвуковой скальпель. На завершающем этапе операции перед дренированием и ушиванием операционной раны контролировали аэрозаст под уровнем жидкости (физиологический раствор 0,9 % – 800,0). При отсутствии поступления воздуха жидкость эвакуировали и плевральную полость дренировали 2 дренажами – один в задний диафрагмальный синус, другой – в купол плевральной полости. В послеоперационном периоде проводится пассивная аспирация содержимого плевральной полости по Бюлау.

Результаты

В нашем исследовании было 19 (9,8 %) пациентов с недостаточностью аэростаза, из них 14 (73,7 %) мужчин, 5 (26,3 %) женщин. Летальных исходов не было. Средний интервал между операцией и развитием свища составил 3,4 дня. После левосторонней лобэктомии ПСВ наблюдался у 7 (36,9 %) больных, после правосторонней – у 12 (63,1 %). Распределение пациентов по классификации R. Cerfolio представлено в табл. 3.

Таблица 3/Table 3

Распределение пациентов по классификации R. Cerfolio

Distribution of patients according to the classification of R. Cerfolio	
Тип/Type	Характеристика/Characteristics
1 «FE»	6 (31,6 %)
2 «E»	10 (52,5 %)
3 «I»	1 (5,3 %)
4 «C»	2 (10,6 %)

Наиболее сложной была группа больных С и I. Оба пациента из группы С были повторно оперированы, а пациент из группы I длительно находился на стационарном лечении, у него были показания для выполнения повторного хирургического вмешательства, но выполнить реторакотомию ему не удалось ввиду развившегося острого коронарного синдрома. В связи с этим у больного развилась эмпиема плевры с альвеолярно-плевральным свищем. В последующем свищ самостоятельно закрылся на фоне консервативной терапии, после чего также регрессировала клиника эмпиемы.

В среднем сроки дренирования плевральной полости составили 10,3 сут (интервал – 8–23 сут). У всех пациентов дренажи удалены во время пребывания в стационаре.

При появлении сброса воздуха по дренажам на 2-е сут послеоперационного периода пациентам выполнялось рентгенологическое исследование в 2 проекциях для уточнения наличия или отсутствия пневмоторакса. При его отсутствии дренажи оставались на пассивной аспирации по Бюлау. Перевод пациентов на активную аспирацию осуществлялся при подозрении на ПСВ и наличие пневмоторакса по данным рентгенографии. В результате дренирования полного расправления легкого удалось добиться в 15 (78,8 %) случаях. У 4 (21,2 %) больных расправить легкое полностью не удалось, из них у 2 (10,6 %) пациентов было выполнено повторное хирургическое вмешательство, у 2 (10,6 %) больных на фоне проводимого лечения свищ закрылся, но сформировалась остаточная неинфицированная сухая полость, с которой они были выписаны из стационара. Внутривнутриплевральное введение каких-либо склерозантов (повидон-йод и т.д.) не выполняли. В отдаленном периоде были отслежены пациенты с остаточной полостью, у всех в сроки от 3 до 6 мес сформировался фиброторакс без каких-либо клинических проявлений.

Коморбидность была важным фактором формирования ПСВ в послеоперационном периоде. У всех пациентов с недостаточностью аэростаза была сопутствующая легочная патология (табл. 4). Также мы проанализировали результаты лечения пациентов с сахарным диабетом и избыточной массой тела. У пациентов с данным видом послеоперационных осложнений сахарный диабет наблюдался в 4 (21 %) случаях, ожирение II и более степени – у 5 (26,3 %) больных.

Наличие у пациентов продленного сброса воздуха по дренажам способствовало увеличению сроков госпитализации, которая у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода, в среднем, составила 8,7 койко-дня, тогда как у больных с ПСВ – 14,8 койко-дня. При стоимости одного койко-дня в хирургическом торакальном отделении онкологического диспансера, равного 5 038 руб. 41 коп., экономические потери от одного случая с ПСВ в среднем составили 30 734

Таблица 4/Table 4

**Сопутствующая легочная патология
у пациентов с ПСВ**
**Concomitant pulmonary diseases in patients
with PAL**

Сопутствующая легочная патология/ Concomitant lung disease	Количество пациентов/ Number of patients
ХОБЛ/ Chronic obstructive pulmonary disease	14 (73,7 %)
Бронхиальная астма/ Bronchial asthma	6 (31,6 %)
Хронический бронхит/ Chronic bronchitis	11 (57,9 %)

руб. 46 коп. На основании исследования и данных других клиник нами разработан алгоритм лечения пациентов с длительным поступлением воздуха по дренажам, который применяется в повседневной практике (рис. 1).

Обсуждение

Бронхоплевральные и альвеолярно-плевральные свищи являются значимой проблемой современной торакальной онкологии. Их возникновение увеличивает сроки госпитализации, а также вызывает жизнеугрожающие состояния, такие как эмпиема плевры и дыхательная недостаточность. По данным зарубежных авторов, частота возникновения бронхоплевральных свищей после лобэктомии составляет до 0,5 % [7]. Альвеолярно-плевральные свищи встречаются в 8–15 % [8]. В первые сутки незначительный сброс воздуха может присутствовать, но, как правило, незначительные дефекты легочной паренхимы самостоятельно закрываются в течение 12–48 ч после операции. Сброс воздуха в этот период связан с расправлением легкого, которое в первые часы после операции не соответствует объему гемиторакса. К физиологическим механизмам, помогающим легкому занять весь гемиторакс, относят подъем диафрагмы, смещение средостения в сторону операции, сужение межреберных промежутков, гиперплазия оставшейся легочной ткани [9]. Поступление воздуха по дренажам более 5 сут называют продолженным сбросом воздуха. Данное явление является причиной большинства неудовлетворительных результатов лечения при резекции легкого. В нашем исследовании ПСВ возник в 19 (9,8 %) случаях. По данным R.J. Cerfolio et al., ПСВ повышает риск возникновения ателектаза легкого, эмпиемы плевры, фибрилляции предсердий, внутригоспитальной пневмонии [5].

Дискуссионным остается вопрос о количестве дренажных трубок при послеоперационном лечении ПСВ. Долгое время оптимальным считали наличие 2 дренажей. Однако исследования и метаанализы, проведенные в последние два десяти-

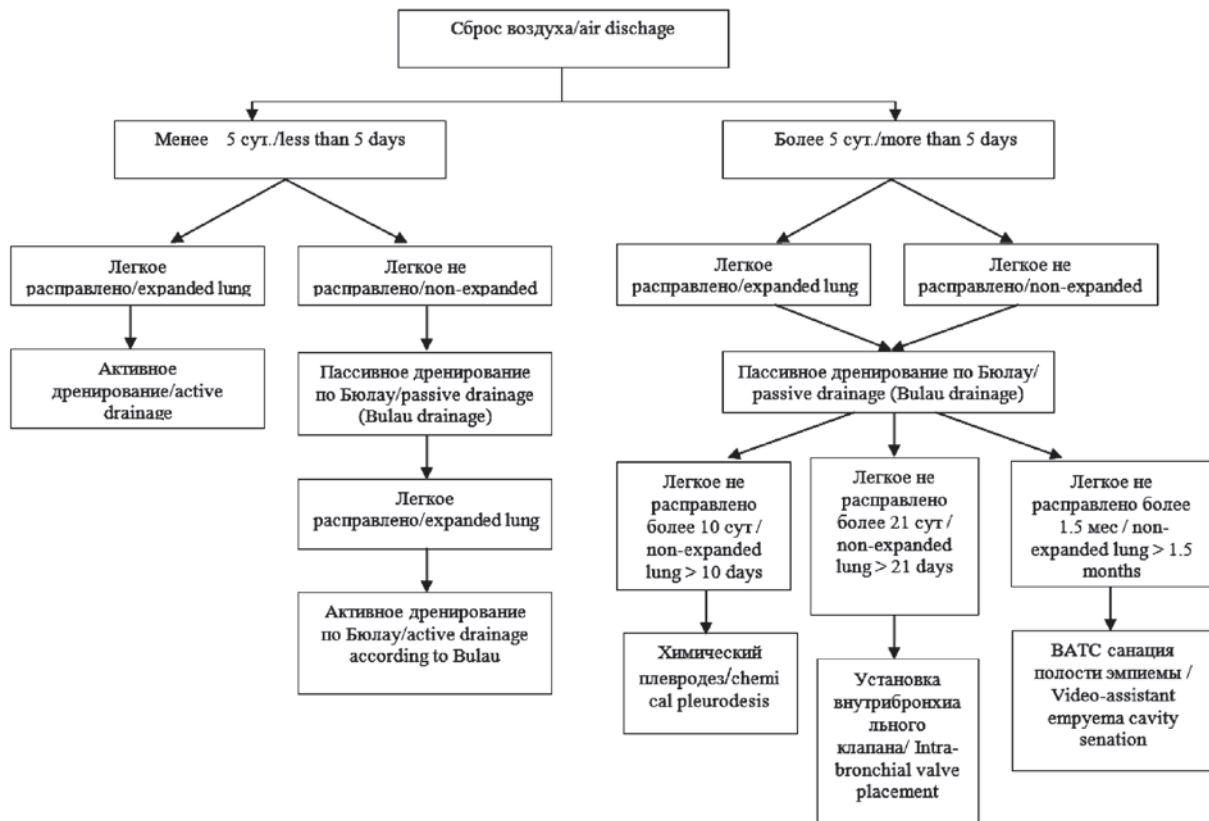


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с длительным поступлением воздуха по дренажам
Fig. 1. Algorithm of management of patients with prolonged intake of air through drains

летия, не показали преимущества двух дренажей перед одним [10]. Наличие единственного дренажа способствует более короткому пребыванию в стационаре, снижению болевого синдрома, а при возникновении сброса воздуха позволяет его полностью эвакуировать из плевральной полости, тем самым позволяя безболезненно достичь необходимого разрежения в плевральной полости. Показанием для установки второго плеврального дренажа является ситуация, когда один дренаж не справляется с объемом сбрасываемого воздуха, однако известно, что эта процедура не улучшает отдаленные результаты лечения [11].

В настоящее время существуют диаметрально противоположные мнения о целесообразности активной аспирации воздуха из плевральной полости при ПСВ. Ряд авторов считает, что постоянный воздушный поток препятствует заживлению свищевого хода, продлевая время утечки воздуха [12]. С другой стороны, применение активной аспирации и достижение полного расправления легкого вызывает репаративные процессы между париетальной и висцеральной плеврой, что позволяет быстрее заживить дефект в паренхиме легкого [13]. Для поиска ответа было проведено 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 3 метаанализа, в которых сравнивались активная аспирация и пассивное ведение плевральной полости [14]. Результаты 2 РКИ и одного метаанализа показали

преимущества ведения плевральной полости без активной аспирации, в остальных исследованиях не выявлено преимуществ активной аспирации перед пассивным ведением [15]. Интересно исследование В. Deng et al., в котором сравнивали ведение плевральной полости путем чередования активной и пассивной аспирации. Метод показал статистически лучшие результаты по сравнению с изолированным ведением плевральной полости (только активная аспирация или без нее) [16]. В нашем исследовании мы использовали тактику ведения пациентов с ПСВ на активной аспирации, добиваясь адгезии листков плеврой, до полного прекращения поступления воздуха по дренажам. Пассивное дренирование использовали для контроля аэростаза в последние сутки перед удалением дренажа. Если через сутки не было сброса воздуха по дренажам, количество отделяемой жидкости менее 150 мл и рентгенологически легкое было расправлено, то дренаж удаляли.

Введение в плевральную полость различных химических агентов или аутологичной крови способствует облитерации плевральной полости [17]. Литературных данных, посвященных данной проблеме, недостаточно, так как торакальные хирурги крайне неохотно применяют плевродез [18]. Введение талька способно вызвать эффективный плевродез, однако он обладает канцерогенными свойствами, и у пациентов после радикального

лечения новообразований применяться не может. Использование других химических веществ (повидон-йод, тетрациклин и т.д.) способно обеспечить приемлемый результат в течение 2–4 сут. Существует важное требование для плевродеза химическими агентами: легкое должно быть полностью расправлено, иначе возникнет «панцирное» легкое, неспособное к расправлению [19].

Перспективным направлением является применение с целью плевродеза аутологичной крови в объеме 50–100 мл [20]. Для лечения ПСВ данный способ предложен С.Л. Робинсон в 1987 г. [21]. После этого было проведено 2 РКИ и один метаанализ 10 исследований, показывающий удовлетворительные результаты – ПСВ был успешно купирован в 92–93 % случаев, с приемлемым уровнем осложнений, равным 0–9 %.

Перспективным направлением в лечении пациентов с ПСВ является применение бронхиальных клапанов [22], которые были созданы как альтернатива операции по уменьшению объема легкого. Данные устройства устанавливаются во время бронхоскопии и обеспечивают одностороннее поступление воздуха и слизи в проксимальные отделы бронха, в дистальном направлении срабатывает клапан, обеспечивающий эффективный блок. При правильной постановке клапана сброс воздуха прекращается, и пациенту в кратчайшие сроки можно удалить дренаж. Оптимальным сроком удаления клапанов является период от 30 до 60 дней, большее время нахождения устройства в просвете бронхиального дерева влечет нежелательные эффекты, в виде пролежня бронха и риска возникновения бронхиально-сосудистой фистулы [23].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stolz A.J., Schützner J., Lischke R., Simonek J., Pafko P. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Feb; 27(2): 334–6. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.004.
2. Rivera C., Bernard A., Falcoz P.E., Thomas P., Schmidt A., Bénard S., Vicaut E., Dahan M. Characterization and prediction of prolonged air leak after pulmonary resection: a nationwide study setting up the index of prolonged air leak. *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep; 92(3): 1062–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.033.
3. Lois M., Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest.* 2005; 128: 3955–65. doi: 10.1378/chest.128.6.3955.
4. Cerfolio R.J., Bass C., Katholi C.R. Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(5): 1613–17.
5. Cerfolio R.J., Bryant A.S. The quantification of postoperative air leaks. *Modified Man Cardiothorac Surg.* 2009 Jan 1; 2009(409): mmcts.2007.003129. doi: 10.1510/mmcts.2007.003129.
6. Le Brigand H. *Fistules bronchiques apres pneumonectomies.* Appareil Respiratoire, Mediastin, Paroi Thoracique. Paris, France: Ed Masson; 1973; XXII: 462–70.
7. Liang S., Ivanovic J., Gilbert S., Maziak D.E., Shamji F.M., Sundaresan R.S., Seely A.J.E. Quantifying the incidence and impact of postoperative prolonged alveolar air leak after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Apr; 145(4): 948–954. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.044.
8. Nagahiro I., Aoe M., Sano Y., Date H., Andou A., Shimizu N. Bronchopleural fistula after lobectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007 Jan; 15(1): 45–8. doi: 10.1177/021849230701500110.
9. Mueller M.R., Marzluf B.A. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. *J Thorac Dis.* 2014 Mar; 6(3): 271–84. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.29.
10. Okur E., Kir A., Halezeroglu S., Alpay A.L., Atasalihi A. Pleural tenting following upper lobectomies or bilobectomies of the lung to prevent

Внутриплевральное введение склерозантов, включая повидон-йода и аутологичной крови, является перспективным направлением, однако требует дальнейшего изучения [24]. Одним из препятствий использования новых методик является законодательное ограничение при применении лекарственных препаратов, нарушающем инструкции производителя. Также введение аутокрови не может рассматриваться как стандартная процедура, так как оно способно вызвать серьезные осложнения со стороны плевральной полости (свернувшийся гемоторакс, эмпиема плевры) [25]. Вариантом выхода из этой ситуации может быть решение врачебной комиссии или локального этического комитета лечебного учреждения по применению препаратов off-label в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н.

Выводы

Лечение больных с продлённым сбросом воздуха имеет мультидисциплинарный характер и обеспечивает приемлемый результат и безопасность пациента. Протокол лечения больного с ПСВ должен включать в себя мероприятия по достижению стойкого аэроза, профилактике гнойно-воспалительных изменений плевральной полости и трахеобронхиального дерева, купированию дыхательной недостаточности. Каждый случай должен рассматриваться индивидуально, так как в настоящий момент отсутствует четкая стратегия лечения данного осложнения.

residual air space and prolonged air leak. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Nov; 20(5): 1012–5. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00947-2.

11. Takamochi K., Nojiri S., Oh S., Matsunaga T., Imashimizu K., Fukui M., Suzuki K. Comparison of a digital with a traditional thoracic drainage system for postoperative chest tube management after pulmonary resection: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Apr; 155(4): 1834–1840. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.145.

12. Burt B.M., Shrager J.B. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection. *Thorac Surg Clin.* 2015 Nov; 25(4): 411–9. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.07.002.

13. Alphonso N., Tan C., Utley M. A Prospective randomized controlled trial of suction versus non-suction to the under-water seal drains following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27(3): 391–394. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02474-2.

14. Brunelli A., Monteverde M., Borri A., Salati M., Marasco R.D., Al Refai M., Fianchini A. Comparison of water seal and suction after pulmonary lobectomy: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun; 77(6): 1932–7; discussion 1937. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.022.

15. Anyanwu A.C., Treasure T. Surgical research revisited: clinical trials in the cardiothoracic surgical literature. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Mar; 25(3): 299–303.

16. Deng B., Tan Q.Y., Zhao Y.P., Wang R.W., Jiang Y.G. Suction or non-suction to the underwater seal drains following pulmonary operation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Aug; 38(2): 210–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.050.

17. Cerfolio R.J., Bass C.S., Pask A.H., Katholi C.R. Predictors and treatment of persistent air leaks. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jun; 73(6): 1727–30. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03531-2.

18. MacDuff A., Arnold A., Harvey J.; *BTS Pleural Disease Guideline Group.* Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug; 65 Suppl 2: ii18–31. doi: 10.1136/thx.2010.136986.

19. Light R.W. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec; 162(6): 2024–6. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.pc09-00b.
20. Cao G., Kang J., Wang F., Wang H. Intrapleural instillation of autologous blood for persistent air leak in spontaneous pneumothorax in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg*. 2012 May; 93(5): 1652–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.093.
21. Robinson C.L. Autologous blood for pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg*. 1987 Nov; 30(6): 428–9.
22. Travaline J.M., McKenna R.J.Jr., De Giacomo T., Venuta F., Hazelrigg S.R., Boomer M., Criner G.J.; Endobronchial Valve for Persistent Air Leak Group. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest*. 2009 Aug; 136(2): 355–360. doi: 10.1378/chest.08-2389.
23. El-Sameed Y., Waness A., Al Shamsi I., Mehta A.C. Endobronchial valves in the management of broncho-pleural and alveolo-pleural fistulae. *Lung*. 2012 Jun; 190(3): 347–51. doi: 10.1007/s00408-011-9369-1.
24. How C.H., Tsai T.M., Kuo S.W., Huang P.M., Hsu H.H., Lee J.M., Chen J.S., Lai H.S. Chemical pleurodesis for prolonged postoperative air leak in primary spontaneous pneumothorax. *J Formos Med Assoc*. 2014 May; 113(5): 284–90. doi: 10.1016/j.jfma.2012.12.016.
25. Chambers A., Routledge T., Billè A., Scarci M. Is blood pleurodesis effective for determining the cessation of persistent air leak? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Oct; 11(4): 468–72. doi: 10.1510/icvts.2010.234559.

Поступила/Received 05.10.2019
Принята в печать/Accepted 17.12.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, врач-хирург торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер; аспирант кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 2236-3277. AuthorID (РИНЦ): 1043371. ORCID: 0000-0001-8590-2350. E-mail: e.toneev@inbox.ru.

Базаров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8974-8846. AuthorID (РИНЦ): 645202. ORCID: 0000-0002-2888-419X.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным хирургическим отделением, Московский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. AuthorID (РИНЦ): 98403. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Чарышкин Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 7900-5585. AuthorID (РИНЦ): 520057. ORCID: 0000-0003-3978-1847.

Мартынов Александр Александрович, заведующий хирургическим торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0003-4662-9886. Author ID (РИНЦ): 1043466.

Лисютин Руслан Игоревич, врач-хирург хирургического торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-4304-5896. SPIN-код: 8193-2683. AuthorID (РИНЦ): 1043436.

Зулькарняев Айрат Шамильевич, врач-онколог хирургического торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-1028-2879. SPIN-код: 6947-4819. AuthorID (РИНЦ): 1043390.

Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-8121-4654.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Базаров Дмитрий Владимирович: участие в разработке концепции и анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пикин Олег Валентинович: участие в разработке концепции и анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чарышкин Алексей Леонидович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мартынов Александр Александрович: сбор и обработка первичной медицинской документации.

Лисютин Руслан Игоревич: сбор и обработка первичной медицинской документации.

Зулькарняев Айрат Шамильевич: сбор и обработка первичной медицинской документации.

Анохина Екатерина Павловна: сбор и обработка первичной медицинской документации.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Toneev, MD, Surgeon, Department of Thoracic Surgery, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8590-2350. E-mail: e.toneev@inbox.ru.

Dmitry V. Bazarov, MD, DSc, Head of Thoracic Surgery Department, Petrovsky Russian Research Center for Surgery (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2888-419X.

Oleg V. Pikin, MD, Professor, Head of Thoracic Surgery Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Alexey L. Charyshkin, MD, Professor, Head of Surgery Department, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3978-1847.

Alexander A. Martynov, MD, Head of Department of Thoracic Surgery, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Ruslan I. Lisutyn, MD, Surgeon, Department of Thoracic Surgery, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4304-5896.

Airat Sh. Zulkarnyaev, MD, Surgeon, Department of Thoracic Surgery, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1028-2879.

Ekaterina P. Anokhina, MD, Oncologist, Chemotherapy Department, Ulyanovsk Regional Oncology Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8121-4654.

AUTHOR CONTRIBUTION

Evgeniy A. Toneev: concept development, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Dmitry V. Bazarov: data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Oleg V. Pikin: data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Alexey L. Charyshkin: data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander A. Martynov: clinical data collection and analysis.

Ruslan I. Lisutyn: clinical data collection and analysis.

Airat Sh. Zulkarnyaev: clinical data collection and analysis.

Ekaterina P. Anokhina: clinical data collection and analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118

УДК: 616.24-006.6+616.24-036.12]-089

Для цитирования: Добнер С.Ю., Тузиков С.А., [Агеева Т.С.], Самцов Е.Н., Дубаков А.В., [Синилкин И.Г.], Добродеев А.Ю. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118.

For citation: Dobner S. Yu., Tuzikov S. A., [Ageeva T. S.], Samtsov E. N., Dubakov A. V., [Sinilkin I. G.], Dobrodeev A. Yu. Preoperative and postoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 111–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.Ю. Добнер¹, С.А. Тузиков^{1,2}, [Т.С. Агеева²], Е.Н. Самцов¹, А.В. Дубаков²,
[И.Г. Синилкин¹], А.Ю. Добродеев¹

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

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobnersv@gmail.com¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – обобщение мирового опыта объективной оценки функционального состояния бронхо-легочной системы у больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием современных методов диагностики, а также коррекции вентиляционных нарушений в периоперационном периоде с помощью длительно действующих ингаляционных бронхолитиков. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Medline, Elibrary и др. Всего было найдено 112 источников, посвященных анализу заболеваемости раком легкого и ХОБЛ, изучению функции внешнего дыхания и реабилитации данной категории больных, из которых 37 были включены в данный обзор. **Результаты.** В литературном обзоре представлены современные данные о заболеваемости раком легкого в сочетании с ХОБЛ и особенности тактики лечения. Показано, что ХОБЛ является основной причиной послеоперационных нехирургических осложнений и главным предиктором периоперационной летальности у больных раком легкого. Освещены современные методики исследования функции внешнего дыхания, такие как бодиплетизмография, спирография, компьютерная томография высокого разрешения, вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия легких. Показано, что при выявлении функциональных респираторных нарушений у больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ необходимо проводить предоперационную коррекцию обструктивного синдрома и послеоперационную легочную реабилитацию, включающую медикаментозную терапию длительно действующими бронхолитиками, в совокупности с отказом от курения, санацией очагов хронической инфекции и дыхательной гимнастикой. **Заключение.** На данный момент в отечественной медицине не существует стандартов и клинических рекомендаций по объему диагностических мероприятий и коррекции вентиляционных нарушений у больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ на пред- и в послеоперационном периодах лечения. В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на разработку диагностического алгоритма, повышающего точность выявления бронхообструктивного синдрома, особенно на ранних стадиях ХОБЛ, изучение риска оперативного вмешательства, а также компенсации респираторных нарушений с использованием современной бронхолитической терапии.

Ключевые слова: рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная реабилитация, длительно действующие бронхолитики, тиотропия бромид в ингаляторе – Респимат, функция внешнего дыхания.

PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PULMONARY REHABILITATION IN PATIENTS WITH LUNG CANCER AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.Yu. Dobner¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, T.S. Ageeva², E.N. Samtsov¹, A.V. Dubakov²,
I.G. Sinilkin¹, A.Yu. Dobrodeev¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia¹

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

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze the world experience in the objective assessment of the functional state of the bronchopulmonary system in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using modern diagnostic tools and techniques as well as correction of ventilation disorders in the perioperative period using long-acting inhaled bronchodilators. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the Medline, Elibrary etc. databases. Out of 112 publications concerning the study of the incidence of lung cancer and COPD, external respiration function and rehabilitation of patients, 37 were included in this review. **Results.** COPD was shown to be the major cause of postoperative non-surgical complications and the main predictor of perioperative mortality in lung cancer patients. Modern techniques for studying the function of external respiration, such as bodyplethysmography, spirometry, high-resolution computed tomography, ventilation and perfusion lung scintigraphy, were highlighted. It was shown that preoperative correction of obstructive syndrome and postoperative pulmonary rehabilitation, including drug therapy with long-acting bronchodilators in combination with smoking cessation, eradication of foci of chronic infection and respiratory gymnastics were necessary to detect functional respiratory disorders in lung cancer patients with COPD. **Conclusion.** To date, there are no standards clinical practice guidelines for diagnostic testing and the correction of ventilation disorders in lung cancer patients with COPD in the pre- and postoperative periods. Therefore, further studies aimed at developing a diagnostic algorithm to improve the accuracy of detecting bronchial obstructive syndrome, especially in the early stages of COPD, as well as compensation for respiratory disorders using modern bronchodilator therapy are needed.

Key words: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary rehabilitation, long-acting inhaled bronchodilators, tiotropium bromide in the Respimat inhaler, external respiration function.

Стремительный рост заболеваемости раком легкого становится серьезной медицинской и социальной проблемой. В мире ежегодно выявляются около 1,6 млн новых случаев злокачественных новообразований, из которых рак легкого (РЛ) составляет 13 %. При данных темпах уже к 2020 г. ожидается рост заболевших раком легкого до 2,2 млн человек. Ежегодно в России РЛ выявляется примерно у 63 тыс. человек, занимая 1-е место среди злокачественных опухолей у мужчин и 9-е место у женщин [1, 2]. После выявления рака легкого летальность в течение одного года достигает 50 %, а 5-летняя выживаемость не превышает 16 % [3–6].

Ни одно из онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с вредными привычками (курение сигарет), экологией и производственными условиями труда (канцерогенные химические вещества), как рак легкого. По данным литературы, у 85–95 % мужчин и 65–80 % женщин РЛ ассоциируется с курением [5]. Кроме того, курение является основным фактором развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая

диагностируется у 15–50 % курильщиков. Таким образом, ХОБЛ и рак легкого – это заболевания, имеющие единый механизм развития патологического процесса в бронхах и легочной паренхиме, начинающийся с повреждения бронхиального эпителия различными канцерогенными веществами, в том числе содержащимися в табаке [7, 8].

В России среди всех причин смерти от хронических неинфекционных заболеваний ХОБЛ занимает 4-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и травм [7, 9]. По данным эпидемиологических исследований, частота возникновения рака легкого у курильщиков с ХОБЛ в 4–5 раз выше, чем у курильщиков без ХОБЛ [6, 10]. Популяционное когортное исследование с 31-летним наблюдением показало, что у участников, бросивших курить, риск развития РЛ уменьшился на 50 %. По данным японских исследователей, 5-летняя выживаемость у больных раком легкого с ХОБЛ составляет 38 %, без ХОБЛ – 54 %, в свою очередь, смертность у пациентов с ХОБЛ достигала 63 % и без ХОБЛ – 45 % [10].

Из злокачественных новообразований органов дыхания наиболее часто встречается немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который включает плоскоклеточный рак (70–75 %), аденокарциному (20–25 %) и более редкие морфологические формы [3, 5, 11]. Основным методом лечения НМРЛ является радикальная операция, однако в 70–80 % случаев заболевание выявляется с обширным местным распространением и наличием отдаленных метастазов, в связи с чем не более 20 % больных подлежат хирургическому лечению. Приблизительно у 40 % больных диагностируется РЛ IV–IIIА стадии, при этом отдаленная выживаемость не превышает 9–38 %. Если на момент постановки диагноза опухоль имеет локальный характер (около 15 % заболевших), то выживаемость повышается до 47 %.

Результаты хирургического лечения НМРЛ напрямую зависят от наличия сопутствующей патологии и степени её выраженности, а также адаптационных возможностей организма больного. Следует отметить, что ХОБЛ является главным предиктором периоперационной смертности и основной причиной послеоперационных респираторных осложнений, а также увеличения длительности госпитализации и стоимости медицинского обслуживания [11, 12].

В 2015 г. в Китае проведено ретроспективное исследование [6, 13], в котором изучалось влияние ХОБЛ на частоту развития рецидивов у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу НМРЛ. Из 421 больного, включенного в исследование, у 172 была диагностирована ХОБЛ различной степени (I степени – у 124, II степени – у 46, III степени – у 2) и у 249 пациентов нарушений вентиляционной функции не было. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных НМРЛ без ХОБЛ составила 83,1 %, при НМРЛ в сочетании с ХОБЛ легкой степени – 76,8 %, в сочетании с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени – 54,1 %. Авторы пришли к выводу, что наличие умеренной и тяжелой ХОБЛ у больных, прооперированных по поводу НМРЛ, является независимым неблагоприятным фактором развития рецидива заболевания, что объясняется более высокой агрессивностью опухолевых клеток на фоне хронического воспаления за счет выработки воспалительных медиаторов (хемокинов, цитокинов, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, интерлейкина I и II), которые способствуют повышению выживаемости циркулирующих опухолевых клеток и метастазированию [6, 13, 14].

По данным разных авторов [15–18], около трети больных с ХОБЛ являются функционально неоперабельными в силу высокого риска развития дыхательной недостаточности во время операции и в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим для выбора оптимальной тактики лечения и предупреждения летальных осложнений кри-

тически важна точная оценка периоперационных рисков. Кроме того, перед хирургическим лечением необходимо выделять группу больных НМРЛ с ХОБЛ, которым показана предоперационная коррекция вентиляционных нарушений.

По данным НИИ пульмонологии (г. Санкт-Петербург), у 86 % больных, оперированных по поводу рака легкого, диагностируется ХОБЛ. При этом показано, что чем тяжелее ХОБЛ, тем ниже толерантность больного к оперативному вмешательству [17]. В связи с высоким риском развития послеоперационных нарушений вентиляции легких у больных НМРЛ в сочетании с ХОБЛ целесообразным представляется применение комплекса современных диагностических методов, позволяющих оценивать состояние функционального резерва легких: спирография, бодиплетизмография, вентиляционно-перфузионная пульмоносцинтиграфия и компьютерная томография высокого разрешения [18, 19]. К сожалению, спирография, которая является «золотым стандартом» в оценке респираторного резерва, для решения данной задачи малоинформативна, так как в послеоперационном периоде дыхательная функция ограничена влиянием операционной травмы (в основном за счет болевых и воспалительных явлений) и больной не может адекватно выполнить необходимые дыхательные маневры. Кроме того, необходимо учитывать, что имеется множество причин снижения такого показателя, как объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), в том числе и внелегочных (например, нарушение регуляции дыхания, повышение сопротивления грудной клетки, слабость дыхательной мускулатуры и др.), которые уменьшают диагностическое значение данного показателя [20–22]. Указанных недостатков лишена бодиплетизмография, позволяющая определить внутригрудной объем газа и легочные объемы – общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), а также измерить бронхиальное сопротивление. Важным преимуществом бодиплетизмографии является то, что результаты исследования не связаны с волевыми усилиями больного и поэтому являются достаточно объективными [22, 23]. Так, повышение ООЛ, ФОЕ, ОЕЛ и бронхиального сопротивления, признаки гиперинфляции легких, «воздушные ловушки» являются достоверными признаками бронхообструкции. При проведении вентиляционной пульмосцинтиграфии у больных с ХОБЛ важным диагностическим показателем нарушения респираторной функции является снижение альвеолярно-капиллярной проницаемости. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в инспираторно-экспираторной модификации позволяет оценить структуру легочной ткани и проходимость мелких бронхов [18]. Важно, что при наличии обструктивных нарушений состояние легочной ткани оценивается не только на вдохе, но

и на выдохе, при этом определяются плотность и объем легкого в целом, а также в эмфизематозных зонах. Во время исследования на выдохе достаточно хорошо регистрируются нарушения бронхиальной проходимости, в частности, выявляются участки повышенной воздушности – «воздушные ловушки», которые являются признаками гиперинфляции легких. В норме плотность легочной ткани в момент глубокого выдоха закономерно повышается за счет уменьшения количества воздуха в альвеолах. В зонах с нарушенной проходимостью мелких бронхов легочная ткань на выдохе остается такой же воздушной, как и на вдохе. В связи с этим феномен «воздушной ловушки» является характерным признаком нарушения проходимости мелких бронхов у больных с ХОБЛ [18, 19].

Для оценки риска осложнений после резекции легких определяется индекс сопутствующей патологии – индекс Чарлсона, который представляет собой систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний и возраста пациента. В частности, больные с прогнозируемым послеоперационным снижением ОФВ1 менее 50 % от должной величины в совокупности с индексом Чарлсона более 6 баллов имеют крайне высокий риск летального исхода в послеоперационном периоде [24].

Как известно, хирургическое лечение по поводу рака легкого сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, в том числе различными по тяжести нарушениями функции внешнего дыхания и кровообращения [17, 25]. Частота осложнений варьирует от 16 до 60 %, при этом респираторные нарушения составляют около 50 % от общего числа нехирургических осложнений. После резекции легкого у больных с ХОБЛ легочные осложнения развиваются в 24 %, после пневмонэктомии – в 15,8 % случаев, при этом наиболее часто регистрируется пневмония, обусловленная нарушениями дренажной функции бронхов. Следует отметить, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии, нарушения ритма сердца) также чаще возникают после лобэктомии, чем после пневмонэктомии, – в 4 и 2,6 % случаев соответственно [17, 25]. Таким образом, оперативные вмешательства с уменьшением значительной части дыхательной поверхности легких не всегда сопровождаются увеличением числа послеоперационных осложнений. Большее значение, чем объем операции, имеет функциональное состояние системы дыхания и кровообращения, особенно у пожилых больных, и наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, существенное влияние на течение послеоперационного периода оказывает сочетание заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Так, у 79,6 % больных с осложненным послеоперационным течением на предоперационном этапе помимо ХОБЛ были

диагностированы гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца [17]. Следует отметить, что восстановительный период у данной категории больных протекал тяжелее. Изменения гемодинамики в течение 1-го мес после операции практически не зависели от объема вмешательства – после резекции легкого нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы были выражены столь же значительно, как и после пневмонэктомии. Поэтому при обсуждении вопроса о возможности хирургического лечения у больных РЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо рассматривать лобэктомию как функциональную пневмонэктомию [25].

Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения во многом объясняются неадекватной оценкой компенсаторных резервов органов и систем больных. В связи с этим сохраняет актуальность детальное изучение функциональных возможностей респираторной и сердечно-сосудистой систем и определение резервных возможностей организма больного. Обеспечение должного уровня предоперационного обследования крайне важно, так как правильная оценка позволяет прогнозировать вероятность развития кардио-респираторных нарушений и проводить необходимую коррекцию, что, в свою очередь, способствует улучшению непосредственных результатов хирургического лечения [17, 24, 26].

Для снижения частоты респираторных осложнений в Европе и США разработаны специальные рекомендации по периоперационному ведению больных с хирургической патологией [27]. В основном представлены вопросы сестринского ухода, объема и качества инфузионной терапии, оценки состояния больного по контрольным листам в отделениях анестезиологии и реанимации. Показано, что выполнение этих рекомендаций позволяет не только уменьшить время пребывания больного в стационаре, в отделении интенсивной терапии и, как следствие, снизить общую стоимость лечения, но и сократить послеоперационную летальность [27].

Однако до настоящего времени в мировой практике не существует единого подхода к периоперационному ведению и респираторной реабилитации онкологических больных, оперированных на органах дыхания. Действия анестезиолога и хирурга в периоперационном периоде направлены на защиту организма больного от операционной травмы и негативного воздействия внешних факторов, в том числе от инфекции, а также снижение риска обострений сопутствующих заболеваний [26–28].

В клинических рекомендациях операбельными считаются больные НМРЛ I–III А стадии с учетом адекватных функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем [3]. В большинстве случаев у данной категории больных проводится комбинированное лечение,

которое включает радикальную операцию, нео- и/или адъювантную химиотерапию, лучевую или химиолучевую терапию. Однако в клинических рекомендациях не представлены мероприятия по коррекции нарушений вентиляционной функции легких, проведению медикаментозного лечения и реабилитационных программ у больных раком легкого на фоне ХОБЛ. Анализ литературы свидетельствует о том, что в большинстве лечебных учреждений ведется интра- и послеоперационная профилактика осложнений в объеме оптимальной вентиляции легких на всех этапах оперативного вмешательства, адекватного обезболивания, санации трахеобронхиального дерева, использования дыхательной гимнастики и ранней активизации больного [27, 29, 30]. Так, в работе Н. Saito et al. [30] проведен ретроспективный анализ лечения 116 больных раком легкого и ХОБЛ, из которых 51 больному основной группы проводилась предоперационная легочная реабилитация, включающая комплекс лечебной физкультуры, дыхательных упражнений с использованием велэргометра, аэрозольной терапии короткодействующими бронходилататорами (2–4 нед до операции и 1 мес в послеоперационном периоде), у 65 больных контрольной группы лечение проводилось без легочной реабилитации. Обязательным условием было прекращение курения за 4 нед до операции. Всем больным было проведено хирургическое лечение в объеме лобэктомии. В результате применения легочной реабилитации значительно уменьшилась одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке и было зафиксировано меньшее количество послеоперационных осложнений, таких как пневмония и ателектаз легкого ($p=0,001$). Кроме того, по данным спирографии было установлено, что через 1 мес после операции в группе с предоперационной реабилитацией ОФВ1 восстановился до 101,6 %, в контрольной группе – до 93,9 % ($p=0,001$). На основании полученных данных авторы приходят к выводу о том, что оптимальные сроки предоперационной подготовки составляют 2–4 нед, так как при меньшей ее продолжительности лекарственное воздействие не приводит к улучшению функции внешнего дыхания, а при более длительной подготовке увеличивается риск прогрессирования опухолевого процесса.

В мировой литературе крайне мало информации об использовании длительно действующих бронхолитиков у больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ. Согласно международным рекомендациям (GOLD, 2017), приоритетным направлением в лечении больных ХОБЛ является бронхолитическая терапия [31–34]. При этом препаратами выбора для постоянной базисной терапии у больных со стабильной ХОБЛ, независимо от степени тяжести и фенотипа, считаются пролонгированные бронхолитики, особое место среди которых занимают длительно действующие холинэргические средства

(ДДХЭ). Тиотропия бромид (Спирива) является первым и наиболее хорошо изученным холинолитиком длительного действия, он селективно блокирует М1-М3 холинорецепторы, что приводит к расслаблению мускулатуры бронхов, снижению продукции бронхиального секрета, уменьшению гиперинфляции (повышенной воздушности) и выраженности главного симптома ХОБЛ – одышки. На данный момент это референтный препарат для оценки эффективности других бронхолитиков. Применение тиотропия бромида при ХОБЛ приводит к снижению смертности от всех причин, включая респираторную и сердечно-сосудистую летальность [34, 35]. Эффективность и безопасность Спиривы в ингаляционных устройствах Ханди Халер (при ХОБЛ) и Респимат (при ХОБЛ и бронхиальной астме) доказаны в ходе широкомасштабных клинических исследований, в том числе и у больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

При лечении ХОБЛ важную роль играет форма доставки лекарственного препарата в легкие. Способ доставки тиотропия бромида в форме Респимат уникален, из раствора создается мелкодисперсное «облачко», которое легко вдыхается пациентом с нарушенной дыхательной функцией, сопровождается уменьшенной орофарингеальной депозицией, простотой координации активации ингалятора и вдоха, а в легких создается высокая легочная депозиция препарата (до 51,6 %) и длительное бронхолитическое и противовоспалительное действие [31, 32]. Спирива Респимат в комплексной терапии больных ХОБЛ способствует достоверному уменьшению степени бронхиальной обструкции, снижает выраженность одышки, улучшает качество жизни и повышает толерантность к физическим нагрузкам [31, 32, 34, 36]. Перечисленные свойства препарата позволяют теоретически обосновать его применение у больных НМРЛ с ХОБЛ в качестве периоперационной терапии.

T. Nojiri et al. [36] провели исследование, в которое было включено 104 больных раком легкого с умеренной и тяжелой ХОБЛ. В основной группе ($n=44$) применялся тиотропия бромид в форме Турбухалер 18 мкг/сут в течение 14 дней до операции и минимум 30 дней после операции. В группе контроля ($n=60$) лечение проводилось без тиотропия бромида. Оперативное вмешательство выполнено в объеме лобэктомии. При применении тиотропия бромида послеоперационные осложнения (пневмония, ателектаз, острый респираторный дистресс-синдром, нарушения ритма сердца, острый инфаркт миокарда) наблюдались реже, чем в контрольной группе, – в 18 % и 48 % соответственно. Кроме того, зафиксировано улучшение по данным спирометрии (прирост ОФВ1 на 15 %), снижение уровня С-реактивного белка и количества лейкоцитов, отсутствие нарушений ритма сердца. Таким образом, подтвержден не только бронхолитический, но и противовоспалительный эффект тиотропия бромида [36].

В исследовании К. Takegahara et al. [37] проводилось изучение частоты послеоперационных осложнений у больных раком легкого с ХОБЛ, перенесших хирургическое лечение. У 34 из 108 больных на предоперационном этапе в течение 1 мес применялись ингаляционные длительно действующие бронхолитики (β_2 -агонисты и антихолинергические препараты). Установлено, что частота легочных осложнений (пневмонии, ателектаза, бронхопульмонального свища) в группе больных, принимающих длительно действующие бронхолитики, была значительно ниже (8,8 %), чем у пациентов без предоперационной коррекции (28,4 %).

Следует отметить, что если в зарубежной литературе встречаются единичные исследования по реабилитации онкопульмонологических больных, то в России единого подхода к периоперационной подготовке данной категории больных не суще-

ствует. По-видимому, эффективными стратегиями для улучшения послеоперационных результатов должны стать медикаментозное лечение ХОБЛ, воздержание от курения и легочная реабилитация. При этом фармакологическая терапия ХОБЛ, включая назначение бронходилататоров и ингаляционных кортикостероидов, может предотвратить обострения и тем самым увеличить безопасность периоперационного периода [30, 36, 37].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что вопросы стабилизации течения ХОБЛ у пациентов, страдающих раком легкого, на периоперационном этапе, а также комплексный подход и ранняя медикаментозная респираторная реабилитация крайне актуальны и требуют дальнейших исследований, направленных на снижение риска развития кардио-респираторных осложнений и улучшение исходов лечения онкопульмонологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow; 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб., 2011. 221 с. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg, 2011. 221 p. (in Russian)].
3. Бычков М.Б., Горбунова В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. М., 2014. 26 с. [Bychkov M.B., Gorbunova V.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with lung cancer. Moscow, 2014. 26 p. (in Russian)].
4. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е., Завьялов А.А., Величко С.А., Родичева Н.С., Добродеев А.Ю. Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. Российский онкологический журнал. 2009; 2: 31–33. [Miller S.V., Tuzikov S.A., Goldberg V.E., Zavyalov A.A., Velichko S.A., Rodicheva N.S., Dobrodeev A.Yu. Neoadjuvant chemotherapy in the multimodality treatment of non-small cell carcinoma of the lung. Russian Journal of Oncology. 2009; 2: 31–33. (in Russian)].
5. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. Пульмонология и аллергология. 2008; 4: 3–9. [Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I. Lung cancer. Pulmonology and Allergology. 2008; 4: 3–9. (in Russian)].
6. Qiang G., Liang C., Xiao F., Yu Q., Wen H., Song Z., Tian Y., Shi B., Guo Y., Liu D. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with resected non-small-cell lung cancer. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Dec 29; 11: 43–9. doi: 10.2147/COPD.S97411.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мецхерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–54. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskii A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2014; 3: 15–54. (in Russian)].
8. Dai J., Yang P., Cox A., Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. Oncotarget. 2017; 8(11): 18513–18524. doi: 10.18632/oncotarget.14505.
9. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10(6): 60–70. [Khanin A.L., Kravets S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an actual problem in

real practice. Bulletin of modern clinical medicine. 2017; 10(6): 60–70. (in Russian)].

10. Kondo R., Yoshida K., Eguchi T., Kobayashi N., Saito G., Hamanaka K., Shiina T., Kurai M. Clinical features of lung cancer smokers with light and mild chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Dec; 40(6): 1439–43. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.017.

11. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология: национальное руководство. М., 2008. 1072 с. [Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology: National Leadership. Moscow; 2008. 1072 p. (in Russian)].

12. Hammon J.W., Crawford F.A. The characteristics of good thoracic surgical training. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jan; 147(1): 15–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.072.

13. Hata A., Sekine Y., Kota O., Koh E., Yoshino I. Impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on surgical complications and longterm survival in patients undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Jun 9; 11: 1261–8. doi: 10.2147/COPD.S94119.

14. Hashimoto N., Iwano S., Kawaguchi K., Fukui T., Fukumoto K., Nakamura S., Mori S., Sakamoto K., Wakai K., Yokoi K., Hasegawa Y. Impact of thin-section computed tomography-determined combined pulmonary fibrosis and emphysema on outcomes among patients with resected lung cancer. Ann Thorac Surg. 2016 Aug; 102(2): 440–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.014.

15. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Дземежквич С.Л., Бранд Я.Б., Долгов И.М., Шестопалова И.М. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. Хирургия. 2010; 8: 4–11. [Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Dzemeshevich S.L., Brand Ya.B., Dolgov I.M., Shestopalova I.M. Combined surgical treatment of cancer patients with competing cardiovascular disease in cases of tumors of the lungs and mediastinum. Surgery. 2010; 8: 4–11. (in Russian)].

16. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Миллер С.В. Рак легкого: 25-летний опыт хирургического и комбинированного лечения. Вопросы онкологии. 2010; 56(2): 201–205. [Dobrodeev A.Yu., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Miller S.V. Lung cancer: 25 years of surgical and combined treatment experience. Problems in Oncology. 2010; 56(2): 201–205. (in Russian)].

17. Левашиев Ю.Н., Аюпов А.Л., Елькин А.В., Басек Т.С., Ковалев М.Г., Перлей В.Е., Яблонский П.К., Николаев Г.В. Хирургическое лечение рака легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 1: 2528. [Levashev Yu.N., Ayopov A.L., El'kin A.V., Basek T.S., Kovalev M.G., Perlei V.E., Yablonskii P.K., Nikolaev G.V. Surgical treatment of lung cancer in combination with chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. Bulletin of RCSC of N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences. 2003; 1: 25–28. (in Russian)].

18. Бурдюк Ю.В., Гумерова О.Н., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З. Компьютерная томография в диагностике хронической обструктивной болезни легких. Современные

- проблемы науки и образования. 2013; 6. [Burdyuk J.V., Gumerova O.N., Aznabaeva J.G., Zagidullin S.Z. Computed tomography in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Modern problems of science and education. 2013; 6. (in Russian)].
19. Ueda K., Murakami J., Tanaka T., Hayashi M., Okabe K., Hamano K. Preoperative risk assessment with computed tomography in patients undergoing lung cancer surgery. *J Thorac Dis.* 2018 Jul; 10(7): 4101–4108. doi: 10.21037/jtd.2018.06.111.
20. Бородин М.А., Кочетков А.В. Результаты оценки респираторной функции по данным кривой «поток-объем» и бодиплетизмографии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) пожилого возраста. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; 18(2): 411–413. [Borodina M.A., Kochetkov A.V. The results of an estimation function according to curve “stream-volume” and bodyplethysmography at patients with chronic obstructive illness of lung of advanced age. *Bulletin of new medical technologies.* 2011; 18(2): 411–413. (in Russian)].
21. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Практическая пульмонология.* 2013; 2: 38–41. [Savushkina O.I., Chernyak A.V. Clinical application of the bodyplethysmography. *Practical pulmonology.* 2013; 2: 38–41. (in Russian)].
22. Чернявская Г.М., Тетенов Ф.Ф., Дубаков А.В. Методы исследования функции внешнего дыхания в практике терапевта и пульмонолога. Томск, 2009. 102 с. [Chernyavskaya G.M., Tetenev F.F., Dubakov A.V. Research methods of function of external respiration in practice of the therapist and pulmonologist. Tomsk, 2009. 102 p. (in Russian)].
23. Пахомов Г.Л., Хаялиев Р.Я., Равшанов М.Х., Юсупов Ж.У. Тактика лечения осложнения после пневмонэктомии. Молодой ученый. 2015; 7: 307–311. [Pakhomov G.L., Khayaliev R.Ya., Ravshanov M.Kh., Yusupov Zh.U. Treatment tactic of complications after pneumonectomy. *Young scientist.* 2015; 7: 307–311. (in Russian)].
24. Яблонский П.К., Петрунькин А.М., Николаев Г.В., Мосин И.В. Изменение функциональной способности легких после лобэктомии у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник хирургии.* 2009; 168(3): 26–30. [Yablonskii P.K., Petrun'kin A.M., Nikolaev G.V., Mosin I.V. Changes in the functional ability of the lungs after lobectomy in patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Heralds of Surgery.* 2009; 168(3): 26–30. (in Russian)].
25. Паршин В.Д., Белов Ю.В., Выжигина М.А., Чарчан Э.Р., Паршин В.В., Головинский С.В. Пневмонэктомия слева с резекцией и протезированием нисходящего отдела аорты по поводу рака легкого. *Хирургия.* 2010; 9: 61–63. [Parshin V.D., Belov Yu.V., Vyzhigina M.A., Charchan E.R., Parshin V.V., Golovinskii S.V. Left pneumonectomy with resection and prosthetics of the descending aorta for lung cancer. *Surgery.* 2010; 9: 61–63. (in Russian)].
26. Петрова М.В., Харченко В.П. Защита онкологического больного от респираторных послеоперационных осложнений. Эффективная фармакотерапия. 2015; 12: 18–21. [Petrova M.V., Kharchenko V.P. Protection of cancer patient from respiratory postoperative complications. *Effective pharmacotherapy.* 2015; 12: 18–21. (in Russian)].
27. Merry A.F., Cooper J.B., Soyannwo O., Wilson I.H., Eichhorn J.H. International standards for a safe practice of anesthesia 2010. *Can J Anaesth.* 2010 Nov; 57(11): 1027–34. doi: 10.1007/s12630-010-9381-6.
28. Whitaker Chair D.K., Booth H., Clyburn P., Harrop-Griffiths W., Hosie H., Kilvington B., Macmahon M., Smedley P., Verma R. Immediate post-anaesthesia recovery 2013: Association of anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2013 Mar; 68(3): 288–97. doi: 10.1111/anae.12146.
29. Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2007; 4: 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. *Siberian Journal of Oncology.* 2007; 4: 5–11. (in Russian)].
30. Saito H., Hatakeyama K., Konno H., Matsunaga T., Shimada Y., Minamiya Y. Impact of pulmonary rehabilitation on postoperative complications in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cancer.* 2017 Sep; 8(5): 451–460. doi: 10.1111/1759-7714.12466.
31. Авдеев С.Н. Роль тiotропия бромида в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Фарматека.* 2013; 15: 25–31. [Avdeev S.N. Role of tiotropium bromide in the basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmateca.* 2013; 15: 25–31. (in Russian)].
32. Архипов В.В., Абросимов А.Г., Архипова Д.Е. Спирива Респимат – новое направление в лечении ХОБЛ. *Российский медицинский журнал.* 2013; 7: 379–383. [Arkhipov V.V., Abrosimov A.G., Arkhipova D.E. Spiriva Respimat – a new direction in the treatment of COPD. *Russian Medical Journal.* 2013; 7: 379–383. (in Russian)].
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Internet]. URL: www.goldcopd.com (cited 25.03.2019).
34. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. М., 2016. 800 с. [Chuchalin A.G. Pulmonology. National Leadership. Moscow; 2016. 800 p. (in Russian)].
35. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 21; (7): CD009285. doi: 10.1002/14651858.CD009285.pub3.
36. Nojiri T., Inoue M., Yamamoto K., Maeda H., Takeuchi Y., Nakagiri T., Shintani Y., Minami M., Sawabata N., Okumura M. Inhaled tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery. *Surg Today.* 2014 Feb; 44 (2): 285–90. doi: 10.1007/s00595-012-0481-5.
37. Takegahara K., Usuda J., Inoue T., Ibi T., Sato A. Pre-operative management using inhalation therapy for pulmonary complications in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Mar 9; 65 (7): 388–391. doi: 10.1007/s11748-017-0761-5.

Поступила/Received 25.03.2019

Принята в печать/Accepted 03.10.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добнер Светлана Юрьевна, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobnersv@gmail.com. SPIN-код: 9166-2078.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5662-6431.

Агеева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-9572-0064.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: samcoven@mail.ru. SPIN-код: 3136-7543, Author ID (РИНЦ): 429199.

Дубаков Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

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). SPIN-код: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добнер Светлана Юрьевна: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Тузиков Сергей Александрович: разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Агеева Татьяна Сергеевна: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы, составление черновика рукописи.

Самцов Евгений Николаевич: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Дубаков Алексей Владимирович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Синилкин Иван Геннадьевич: получение данных для анализа исследований, разработка концепции и дизайна.

Добродеев Алексей Юрьевич: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana Yu. Dobner, MD, Therapist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobnersv@gmail.com.

Sergey A. Tuzikov, MD, Professor, Head of Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1176-2012. Author ID (Scopus): 6507842873.

Tatiana S. Ageeva, MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9572-0064.

Evgeny N. Samtsov, MD, DSc, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexey V. Dubakov, MD, PhD, Department of Functional Diagnosis, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9282-2012. Author ID (Scopus): 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Alexey Yu. 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.

AUTHOR CONTRIBUTION

Svetlana Yu. Dobner: concept design, data collection and processing, data analysis and interpretation, review of publications, writing of the manuscript, critical review of the article for important intellectual content.

Sergey A. Tuzikov: contribution to the concept, design, verification of the critically important intellectual content, final approval of the version of the manuscript for publication.

Tatiana S. Ageeva: study design, drafting of the manuscript.

Evgeny N. Samtsov: data collection and processing, data interpretation.

Alexey V. Dubakov: data collection and processing, data analysis.

Ivan G. Sinilkin: concept design, data collection and processing, data analysis and interpretation.

Alexey Yu. Dobrodeev: concept design, edition of the final version of the manuscript, verification of the critically important intellectual content of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кит О.И., Геворкян Э.Ю., Сидоренко Ю.С., Вошедский В.И., Дженкова Е.А., Шапошников А.В., Сакун П.Г. Современные представления о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-119-125.

For citation: Kit O.I., Gevorkian E.Yu., Sidorenko Yu.S., Voshedskiy V.I., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V., Sakun P.G. Modern ideas about the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs in the treatment of patients with brain metastases. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-119-125.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С АНТИАНГИОГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.И. Кит¹, Э.Ю. Геворкян², Ю.С. Сидоренко¹, В.И. Вошедский¹,
Е.А. Дженкова¹, А.В. Шапошников¹, П.Г. Сакун¹

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия¹
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: vvoshed@mail.ru¹
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия²
Россия, г. Москва, 119146, ул. Большая Пироговская ул., 19²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed, включались публикации, характеризующие современные возможности лучевой терапии и результаты ее применения для лечения больных с метастатическим поражением головного мозга как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с антиангиогенными препаратами. **Результаты.** В настоящее время существуют различные варианты комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированного применения радиотерапии и антиангиогенных препаратов для лечения больных с метастатическим поражением головного мозга по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте. **Заключение.** Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга является чрезвычайно сложной задачей в современной клинической практике. Разнообразие возможных терапевтических подходов требует мультидисциплинарного подхода к данной проблеме.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия, радиохirurgия, бевацизумаб, комплексная терапия, антиангиогенные препараты.

MODERN IDEAS ABOUT THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY WITH ANTIANGIOGENIC DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASES

O.I. Kit¹, E.Yu. Gevorkian², Yu.S. Sidorenko¹, V.I. Voshedskiy¹,
E.A. Dzhenkova¹, A.V. Shaposhnikov¹, P.G. Sakun¹

Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia¹
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vvoshed@mail.ru¹
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia²
19, Bolshaya Pirogovskaya street, 119146, Moscow, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to analyze available data on the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs in the treatment of patients with brain metastases. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out using Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed databases concerning publications describing the role of radiation therapy in the treatment of patients with brain metastases. **Results.** To date, there are various options for the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs. The results obtained indicate that radiotherapy combined with antiangiogenic drugs is more efficient in the treatment of patients with brain metastases than radiotherapy used alone. **Conclusion.** Treatment of patients with brain metastases remains extremely challenging and requires a multidisciplinary team approach.

Key words: brain metastases, radiation therapy, radiosurgery, antiangiogenic drugs.

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) злокачественными опухолями – наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с развитием диагностических возможностей и разработкой новых терапевтических подходов увеличивается продолжительность жизни пациентов и, как следствие, растет частота регистрации случаев метастатического поражения головного мозга. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день [1]. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль имеют первостепенное значение для увеличения продолжительности жизни таких пациентов.

Радиотерапия у пациентов с метастазами в головной мозг

Радиотерапия наряду с хирургическим лечением является основным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Развитие радиотерапии начинается с работ J. Chao, который в 1954 г. опубликовал первые результаты облучения всего головного мозга у 38 пациентов с интракраниальными опухолями, и L. Leksell, опубликовавшего в 1951 г. в журнале «Acta chirurgica scandinavica» методику «стереотаксической радиохирургии в мозге». В настоящее время радиотерапия пациентов с МГМ существенно эволюционировала от методики облучения всего головного мозга до стереотаксической радиотерапии (в режиме радиохирургии или гипофракционирования) и её комбинации с другими лечебными опциями.

Облучение всего головного мозга

Длительное время облучение всего головного мозга было основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Данный метод по-прежнему применяется в определенных клинических ситуациях, когда проведение хирургической резекции или стереотаксической радиотерапии не представляется возможным или целесообразным.

Некоторые исследования показали положительный эффект от облучения всего головного мозга в виде снижения риска интракраниальной про-

грессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [2]. Негативным фактором при выборе данной опции у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. Кроме того, сомнительно ее применение при радиорезистентных метастазах, а 12-месячный локальный контроль не превышает 15 % [3]. Облучение всего головного мозга ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [4].

Стереотаксическая радиотерапия пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Стереотаксическая радиотерапия – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающего прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. Стереотаксическая радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию, и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2 до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Имеющиеся клинические данные подтверждают важную роль стереотаксической радиохирургии в достижении высокого локального контроля МГМ [5–7].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с множественными (5 и более очагов) метастазами в головном мозге.

В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLGK0901 выявлено, что применение радиохирургии в группах пациентов с 2–4 и 5–10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее у пациентов с 5–10 МГМ было отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) метастазов, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [8].

Роль радиохирургии для лечения пациентов с МГМ до 2,5 см в диаметре значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия может использоваться в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с облучением всего головного мозга, до или после его проведения. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей. Несмотря на то, что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургический, радиохирургия, облучение всего головного мозга).

В ретроспективном исследовании А.В. Голанова и др. [9] представлены результаты радиохирургического лечения 572 пациентов с первично выявленными МГМ. Медиана общей выживаемости пациентов в исследовании составила 10,5 мес, а общая выживаемость на сроке 12 и 24 мес – 46,1 и 27,9 % соответственно. Медиана развития дистантных метастазов составила 8,8 мес с выживаемостью без развития дистантных метастазов на сроке 12 и 24 мес – 37,8 и 24,1 %. С учетом высокого риска развития дистантных метастазов проведение МРТ мониторинга головного мозга и повторного локального лечения (радиохирургия, операция, ОБГМ) приводит к увеличению общей выживаемости – 74,1 и 44,0 % на сроке 12 и 24 мес соответственно. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальной опцией для пациентов с МГМ является радиохирургическое лечение с последующим проведением локального лечения в случае развития интракраниальных рецидивов.

Антиангиогенная терапия

Доклинические данные модели метастазов головного мозга мыши *in vivo* показали, что неоангиогенез является специфическим признаком немелкоклеточных метастазов рака легкого в головной мозг и ключевым для роста макрометастазов [10]. В частности, индукция неоангиогенеза была необходима на этапе от единичной периваскулярной клетки к микро- и макрометастазу, так как антиангиогенное лечение ингибитором VEGF бевацизумабом эффективно ингибировало этот процесс (по сравнению с плацебо) и приводило к снижению частоты развития макрометастазов в головном мозге. В отличие от этого метастазы меланомы в

головном мозге представлены меньшим уровнем неоангиогенеза [10]. В соответствии с этим на развитие метастатического поражения не повлияло антиангиогенное лечение ингибитором VEGF бевацизумабом, что свидетельствует о различиях в структуре роста метастазов в головном мозге в зависимости от их гистологии. Различные варианты роста метастатической опухоли и различия в ангиогенезе в зависимости от гистологического строения наблюдались при обработке послеоперационного материала, подтвердили предположение, что активный неоангиогенез является определенной визитной карточкой поражения головного мозга немелкоклеточными метастазами рака легкого, в то время как метастазы меланомы характеризуются менее активным неоангиогенезом [11, 12].

Важность неоангиогенеза в развитии метастазов в головном мозге дополнительно подкрепляется профилактическим потенциалом антиангиогенной терапии у пациентов с высоким риском развития метастазов в головном мозге. Ретроспективный анализ данных применения платиносодержащей химиотерапии самостоятельно и в комбинации с бевацизумабом в качестве первой линии терапии при впервые выявленном метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) показал, что у пациентов, получавших бевацизумаб, был значимо меньший риск метастатического поражения головного мозга в качестве первого варианта прогрессирования заболевания [13]. Применение комбинации платиносодержащей химиотерапии с бевацизумабом у пациентов с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого приводило к увеличению общей выживаемости по сравнению с химиотерапией в самостоятельном варианте [13].

Клинические данные о профилактическом потенциале антиангиогенной терапии при других гистологических вариантах метастатического опухолевого поражения, таких как рак молочной железы или рак почки, противоречивы и потенциально могут быть объяснены более высокой вариабельностью неоангиогенеза, наблюдаемой при метастазах в мозг этих опухолей [12]. Постспециализированный анализ AVADO и AVEREL (химиотерапия плюс/минус терапия бевацизумабом в качестве терапии первой линии при недавно диагностированном метастатическом/распространенном раке молочной железы) не выявил статистически значимого снижения возникновения метастазов в головном мозге в качестве первого рецидива [13]. Доклинические данные свидетельствуют о том, что только комбинированное ингибирование VEGF и ангиопоэтина-2 может привести к уменьшению метастазирования в мозг при раке молочной железы и, следовательно, может быть интересно для дальнейшего клинического исследования [14]. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализирован профилактический потенциал

антиангиогенной терапии (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [15]. Профилактический потенциал антиангиогенной терапии не выявлен, что еще больше подтверждает представление о том, что экстенсивный неоангиогенез является специфическим признаком метастазов НМРЛ в головной мозг.

Эффективность антиангиогенной терапии при установленных бессимптомных метастазах в головной мозг

Риск кровотечения из ЦНС был основной проблемой при введении антиангиогенной терапии в практику и приводил к частому исключению пациентов с метастазами головного мозга из клинических исследований [16]. Однако в ряде последующих исследований было доказано, что проблема повышенной опасности отсутствует, так как частота кровотечений, а также других побочных эффектов у пациентов с метастазами в головном мозге не увеличивалась [16–28]. В соответствии с этим частота побочных явлений, связанных с бевацизумабом, была одинаковой у пациентов с (21 %) и без (20 %) метастазов в головной мозг [17].

В некоторых исследованиях II фазы, а также в ретроспективном анализе изучалась эффективность лечения бевацизумабом у пациентов с бессимптомными метастазами НМРЛ в мозг [19, 20]. При этом наблюдались показатели внутричерепного ответа применения бевацизумаба в комбинации с карбоплатином и паклитакселем (61,2 %) или в комбинации с эрлотинибом (12,5 %), сходные с ожидаемым уровнем экстракраниального ответа [20]. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 6,3 до 6,7 мес и общая выживаемость – от 12 мес (комбинация с эрлотинибом) до 16 мес (комбинация с карбоплатином и паклитакселем), и поэтому было показано сходство между больными без метастазов в головной мозг и пациентами с бессимптомными МГМ [19–21]. Выживаемость без прогрессирования после лечения паклитакселем и бевацизумабом варьировала от 6 до 11 мес у 5 больных раком молочной железы с метастазами в мозг [22].

Антиангиогенная терапия пациентов с симптоматическими метастазами в головной мозг

Местные методы лечения, включая стереотаксическую радиохирургию, облучение всего головного мозга и нейрохирургическую резекцию, являются важными элементами лечения у пациентов с симптоматическими метастазами в мозг. Метод локальной терапии выбирается в зависимости от количества и размеров МГМ, состояния работоспособности пациента и степени развития экстракраниального заболевания [23].

Внутричерепное рецидивирование, как локальное, так и отдаленное, после первой линии локальной терапии наблюдается часто и сокращает общую продолжительность жизни у большинства больных [24]. При рецидиве метастатического поражения головного мозга возможно нейрохирургическое вмешательство для облегчения симптомов, вызванных масс-эффектом опухоли и перитуморальным отеком. Кроме того, повторное облучение также может быть тщательно рассмотрено как вариант повторной терапии при ранее облученных поражениях [25]. Однако лучевой некроз является потенциальным осложнением и связан со значительной неврологической симптоматикой вследствие масс-эффекта большого перитуморального отека. Для достижения контроля над симптомами, вызванными отеком, часто необходимы высокие дозы кортикостероидов, применение которых, в свою очередь, сопровождается большим количеством побочных эффектов. Несколько исследований показали, что применение бевацизумаба безопасно у пациентов с возникшим радионекрозом и уменьшает выраженность симптоматики, тем самым улучшая качество жизни [26, 27]. Необходимы рандомизированные проспективные исследования для определения оптимального графика, дозировки и продолжительности терапии.

У отдельных пациентов, страдающих рецидивирующим метастатическим поражением головного мозга, сопровождающимся выраженным перитуморальным отеком с масс-эффектом, что не позволяет провести нейрохирургическое вмешательство, стереотаксическую лучевую терапию или облучение всего головного мозга, можно рассматривать применение бевацизумаба, который позволяет добиться контроля над симптомами метастатического поражения и снижения уровня кортикостероидной терапии [28–30].

Бевацизумаб, является перспективным средством для лечения радионекрозов после стереотаксической радиотерапии. Опубликованные данные свидетельствовали о впечатляюще высокой частоте рентгенографической (97 %) и клинической (79 %) регрессии проявлений радионекроза [31].

Известно, что комбинация радиохирургии с бевацизумабом демонстрирует высокую эффективность у больных рецидивом глиальных опухолей головного мозга [31]. Препарат также показал свою эффективность в лечении некоторых опухолей оболочек головного мозга [32]. Также в терапии опухолей головного мозга очень важно противотечное действие бевацизумаба, которое развивается за счет снижения проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь, позволяет уменьшить объем терапии глюкокортикоидами и тем самым улучшить качество жизни пациента [33]. Эффективность применения его у больных с метастатическим поражением головного мозга достоверно не подтверждена. В исследовании REBECA [34] по

оценке эффективности бевацизумаба в сочетании с облучением всего головного мозга у пациентов с метастатическим поражением головного мозга приводятся некоторые обнадеживающие данные, свидетельствующие о возможном синергетическом эффекте между бевацизумабом и лучевой терапией внутримозговых метастазов. Биологическое обоснование этого синергетического эффекта может основываться на антиангиогенных свойствах бевацизумаба, поскольку подавление неоангиогенеза усиливает внутриопухолевую гипоксию (путем уменьшения диффузии кислорода) и одновременно стимулируется гипоксическими состояниями и внешним напряжением, таким как ионизирующее излучение.

Учитывая ключевую роль гипоксии в радиостойчивости, ингибиторы ангиогенеза, такие как ингибиторы VEGF, могут представлять интерес для разрушения этого порочного круга между ангиогенезом и радиорезистентностью путем нормализации сосудистой сети опухоли. Эта нормализация снижает гипоксию и улучшает радиочувствительность раковых клеток и эндотелиальных клеток

[35–37]. Также не отмечено увеличения токсичности или кровоизлияния в мозг при совместном применении бевацизумаба с облучением всего головного мозга с использованием стандартного фракционирования лучевой терапии. Эти данные согласуются с исследованиями, отрицающими значительное увеличение риска внутричерепного кровоизлияния у пациентов с внутримозговыми метастазами, получавших бевацизумаб для экстракраниального заболевания [38].

Заключение

Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга является чрезвычайно сложной задачей в современной клинической практике. Разнообразие возможных терапевтических подходов требует мультидисциплинарного подхода к данной проблеме. Изменение парадигм лучевой терапии и выход на первый план локального облучения внутримозговых метастазов требуют поиска новых способов повышения эффективности лечения для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. Вопросы онкологии. 2015; 61(4): 530–545. [Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R. Metastatic brain lesion paradigm shift in radiation therapy. Problems of Oncology. 2015; 61(4): 530–545. (in Russian)].
2. Kocher M., Wittig A., Piroth M.D., Treuer H., Seegenschmiedt H., Ruge M., Grosu A.L., Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. Strahlenther Onkol. 2014 Jun; 190(6): 521–32. doi: 10.1007/s00066-014-0648-7.
3. Sahgal A., Soliman H., Larson D.A. Whole-brain radiation therapy of brain metastasis. Prog Neurol Surg. 2012; 25: 82–95. doi: 10.1159/000331179.
4. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1; 85(5): 1212–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.025.
5. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D., O'Neill K., Beane R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. Cancer Treat Rev. 2014 Feb; 40(1): 48–59. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
6. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. Злокачественные опухоли. 2014; 3(10): 137–140. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R., Vetlova E.R., Kostyuchenko V.V. Modern approaches to radiation treatment of metastatic brain damage. Malignant tumors. 2014; 3(10): 137–140. (in Russian)].
7. Канаев С.В., Гиришвич М.М., Мельник Ю.С. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. Вопросы онкологии. 2016; 62(2): 258–264. [Kanaev S.V., Girshovich M.M., Melnik Yu.S. Clinical experience of radiosurgical treatment for metastatic brain lesion in malignant tumors. Problems of Oncology. 2016; 62(2): 258–264. (in Russian)].
8. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y., Higuchi Y., Nariai T., Watanabe S., Kasuya H. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 29 versus 10 or more tumors. J Neurosurg. 2014 Dec; 121 Suppl: 16–25. doi: 10.3171/2014.8.GKS141421.
9. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Трунин Ю.Ю., Маряшев С.А., Ветлова Е.Р., Осинов И.К., Костюченко В.В., Далечина А.В., Дургарян А.А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016; 80(2): 35–46. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R., Trunin Yu.Yu., Maryashov S.A., Vetlova E.R., Osinov I.K., Kostyuchenko V.V., Dalechina A.V., Durgaryan A.A. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone. Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2016; 80(2): 35–46. (in Russian)].
10. Preusser M., Winkler F., Collette L., Haller S., Marreaud S., Soffietti R., Klein M., Reijneveld J.C., Tonn J.C., Baumert B.G., Mulvenna P., Schadendorf D., Duchnowska R., Berghoff A.S., Lin N., Cameron D.A., Belkacemi Y., Jassem J., Weber D.C. Trial design on prophylaxis and treatment of brain metastases: lessons learned from the EORTC Brain Metastases Strategic Meeting 2012. Eur J Cancer. 2012 Dec; 48(18): 3439–47. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.002.
11. Berghoff A.S., Rajky O., Winkler F., Bartsch R., Furtner J., Hainfellner J.A., Goodman S.L., Weller M., Schittenhelm J., Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. Neuro Oncol. 2013 Dec; 15(12): 1664–72. doi: 10.1093/neuonc/not112.
12. Berghoff A.S., Ilhan-Mutlu A., Dinhof C., Magerle M., Hackl M., Widhalm G., Hainfellner J.A., Dieckmann K., Pichler J., Hutterer M., Melchardt T., Bartsch R., Zielinski C.C., Birner P., Preusser M. Differential role of angiogenesis and tumour cell proliferation in brain metastases according to primary tumour type: analysis of 639 cases. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Feb; 41(2): e41–55. doi: 10.1111/nan.12185.
13. Ilhan-Mutlu A., Osswald M., Liao Y., Gömmel M., Reck M., Miles D., Mariani P., Gianni L., Lütiger B., Nendel V., Srock S., Perez-Moreno P., Thorsen F., von Baumgarten L., Preusser M., Wick W., Winkler F. Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma. Mol Cancer Ther. 2016; 15(4): 702–10. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0582.
14. Bohn K.A., Adkins C.E., Nounou M.I., Lockman P.R. Inhibition of VEGF and angiopoietin-2 to reduce brain metastases of breast cancer burden. Front Pharmacol. 2017; 8: 193. doi: 10.3389/fphar.2017.00193.
15. Vanhuysse M., Penel N., Caty A., Fumagalli I., Alt M., Zini L., Adenis A. Do anti-angiogenic therapies prevent brain metastases in advanced renal cell carcinoma? Bull Cancer. 2012; 99(12): 100–6. doi: 10.1684/bdc.2012.1672.
16. Letarte N., Bressler L.R., Villano J.L. Bevacizumab and central nervous system (CNS) hemorrhage. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jun; 71(6): 1561–5. doi: 10.1007/s00280-013-2155-4.
17. Besse B., Lasserre S.F., Compton P., Huang J., Augustus S., Rohr U.P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res. 2010; 16(1): 269–78. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2439.
18. Socinski M.A., Langer C.J., Huang J.E., Kolb M.M., Compton P., Wang L., Akerley W. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol. 2009 Nov 1; 27(31): 5255–61. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0616.
19. Bennaoui J., Falchero L., Schott R., Bonnetain F., Coudert M., Ben Hadj Yahia B., Chouaid C. Bevacizumab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with or without brain metastases: a French cohort study (EOLE). Oncology. 2018; 94(1): 55–64. doi: 10.1159/000480702.
20. Besse B., Le Moulec S., Mazières J., Senellart H., Barlesi F., Chouaid C., Dansin E., Bérard H., Falchero L., Gervais R., Robinet G.,

Ruppert A.M., Schott R., Léna H., Clément-Duchêne C., Quantin X., Souquet P.J., Trédaniel J., Moro-Sibilot D., Pérol M., Madroszyk A.C., Soria J.C. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(8): 1896–903. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2082.

21. Stefanou D., Stamatopoulou S., Sakellaropoulou A., Akakios G., Gkiaouraki M., Gkeka D., Prevezanou M., Ardavanis A. Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: focus on patients with brain metastases. *Oncol Lett.* 2016 Dec; 12(6): 4635–4642. doi: 10.3892/ol.2016.5268.

22. Labidi S.I., Bachelot T., Ray-Coquard I., Mosbah K., Treilleux I., Fayette J., Favier B., Galy G., Blay J.Y., Guastalla J.P. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009 May; 9(2): 118–21. doi: 10.3816/CBC.2009.n.021.

23. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B., Combs S.E., Kinhult S., Kros J.M., Marosi C., Metellus P., Radbruch A., Villa Freixa S.S., Brada M., Carapella C.M., Preusser M., Le Rhun E., Rudà R., Tonn J.C., Weber D.C., Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1; 19(2): 162–174. doi: 10.1093/neuonc/now241.

24. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M., Gatterbauer B., Dieckmann K., Widhalm G., Hainfellner J., Zielinski C.C., Birner P., Bartsch R., Preusser M. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open.* 2016 Mar 16; 1(2): e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024.

25. Jeon Y.S., Koh Y.C., Song S.W., Cho J., Lim S.D. Palliative resection of metastatic brain tumors previously treated by stereotactic radiosurgery. *Brain Tumor Res Treat.* 2016 Oct; 4(2): 116–123.

26. Glitz I.C., Guha-Thakurta N., D'Souza N.M., Amaria R.N., McGovern S.L., Rao G., Li J. Bevacizumab as an effective treatment for radiation necrosis after radiotherapy for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2017 Dec; 27(6): 580–584. doi: 10.1097/CMR.0000000000000389.

27. Delishaj D., Ursino S., Pasqualetti F., Cristaudo A., Cosottini M., Fabini M.G., Paiar F. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med Res.* 2017 Apr; 9(4): 273–280. doi: 10.14740/jocmr2936e.

28. Berghoff A.S., Preusser M. Anti-angiogenic therapies in brain metastases. *Memo.* 2018; 11(1): 14–17. doi: 10.1007/s12254-018-0384-2.

29. Berghoff A.S., Sax C., Klein M., Furtner J., Dieckmann K., Gatterbauer B., Widhalm G., Rudas M., Zielinski C.C., Bartsch R., Preusser M.

Alleviation of brain edema and restoration of functional independence by bevacizumab in brain-metastatic breast cancer: a case report. *Breast Care (Basel).* 2014 May; 9(2): 134–6. doi: 10.1159/000360930.

30. Slotman B.J., Mauer M.E., Bottomley A., Faivre-Finn C., Kramer G.W., Rankin E.M., Snee M., Hatton M., Postmus P.E., Collette L., Senan S. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 78–84. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0746.

31. Cabrera A.R., Cuneo K.C., Desjardins A., Sampson J.H., McSherry F., Herndon J.E. 2nd, Peters K.B., Allen K., Hoang J.K., Chang Z., Craciunescu O., Vredenburgh J.J., Friedman H.S., Kirkpatrick J.P. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: A prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1; 86(5): 873–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.029.

32. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., Peters K.B., Desjardins A., Vredenburgh J.J., McLendon R.E., Herndon J.E. 2nd, McSherry F., Norfleet J., Friedman H.S., Reardon D.A. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012 Aug; 109(1): 63–70. doi: 10.1007/s11060-012-0861-0.

33. Peak S.J., Levin V.A. Role of bevacizumab therapy in the management of glioblastoma. *Cancer Manag Res.* 2010 Apr 22; 2: 97–104.

34. Lévy C., Allouache D., Lacroix J., Dugué A.E., Supiot S., Campone M., Mahe M., Kichou S., Leheurteur M., Hanzen C., Dieras V., Kirova Y., Campana F., Le Rhun E., Gras L., Bachelot T., Sunyach M.P., Hrabl I., Geffrelet J., Gunzer K., Constans J.M., Grellard J.M., Clarisse B., Paoletti X. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2014 Dec; 25(12): 2351–6. doi: 10.1093/annonc/ndu465.

35. Ciric E., Sersa G. Radiotherapy in combination with vascular-targeted therapies. *Radiol Oncol.* 2010; 44(2): 67–78. doi: 10.2478/v10019-010-0025-9.

36. Grabham P., Sharma S. The effects of radiation on angiogenesis. *Vasc Cell.* 2013 Oct 26; 5(1): 19. doi: 10.1186/2045-824X-5-19.

37. Mazon R., Anderson B., Supiot S., Paris F., Deutsch E. Current state of knowledge regarding the use of antiangiogenic agents with radiation therapy. *Vasc Cell.* 2013 Oct 26; 5(1): 19. doi: 10.1186/2045-824X-5-19.

38. Besse B., Lasserre S.F., Compton P., Huang J., Augustus S., Rohr U.P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastasis. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 1; 16(1): 26978. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2439.

Поступила/Received 29.05.2019
Принята в печать/Accepted 13.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Геворкян Эльвина Юрьевна, студентка 6-го курса, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» (г. Москва).

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

Вошедский Виталий Игоревич, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: vvoshed@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1405-8329. Researcher ID (WOS): Q-6122-2019.

Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, учёный секретарь ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.

Сакун Павел Георгиевич, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3790-9852. AuthorID (РИНЦ): 734600. Author ID (Scopus): 56531945400.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Геворкян Эльвина Юрьевна: поиск и обработка литературных данных, составление черновика рукописи.

Сидоренко Юрий Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вошедский Виталий Игоревич: разработка концепции научной работы, поиск и обработка литературных данных, составление черновика рукописи.

Дженкова Елена Алексеевна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шапошников Александр Васильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сакун Павел Георгиевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Elvina Yu. Gevorkian, 6th year student, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Yuri S. Sidorenko, MD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Vitaly I. Voshedskiy, MD, Radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: vvoshed@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1405-8329. Researcher ID (WOS): Q-6122-2019.

Elena A. Genkova, DSc, Associate Professor, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Alexander V. Shaposhnikov, MD, Professor, Leading Researcher, Thoracoabdominal Department, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 7005752070.

Pavel G. Sakun, MD, PhD, Radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 56531945400.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: study design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Elvina Yu. Gevorkian: concept design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Yuri S. Sidorenko: data analysis, critical review with valuable intellectual content

Vitaly I. Voshedskiy: concept design, data collection and processing, drafting of the manuscript.

Elena A. Dzhenkova: concept design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Alexander V. Shaposhnikov: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Pavel G. Sakun: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ CASE REPORTS

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-126-133

УДК: 616.329-006.363.04

Для цитирования: Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Кононец П.В., Каннер Д.Ю., Чернолев А.И., Маркзицер Е.М., Ольшанская О.В. Лейомиосаркома пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 126–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-126-133.

For citation: Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Kononets P.V., Kanner D.Yu., Chernolev A.I., Marksitser E.M., Olyshanskaya O.V. Esophageal leiomyosarcoma. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 126–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-126-133.

ЛЕЙОМИОСАРКОМА ПИЩЕВОДА

Е.Н. Новожилова^{1,2}, В.И. Попадюк², П.В. Кононец¹, Д.Ю. Каннер¹,
А.И. Чернолев², Е.М. Маркзицер³, О.В. Ольшанская⁴

ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ г. Москвы», г. Москва, Россия¹
Россия, 143423, Московская область, Красногорский р-н, п. Истра, 2. E-mail: Novozhilova@yandex.ru¹
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия²
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: Novozhilova@yandex.ru²
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия³
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, 1³
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)», г. Москва, Россия⁴
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, 2⁴

Аннотация

Актуальность. В России в 2017 г. рак пищевода выявлен у 7 126 больных, в том числе рак шейного отдела – у 1 962 пациентов. Из них у 60–70 % выявляются метастазы в регионарные лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость составляет 25–50 %. Эффективность малоинвазивных технологий в лечении злокачественных опухолей доказана, но возможности этих методов ограничены узким кругом показаний. Лейомиосаркома относится к злокачественным опухолям гладких мышц, встречается довольно редко, составляя около 0,3 % от злокачественных новообразований пищевода. **Описание клинических случаев.** В первом клиническом случае представлено лечение лейомиосаркомы пищевода с резекцией шейного отдела пищевода с сохранением гортани, а также редкое осложнение – избыток трансплантата и его перегиб. Второй клинический случай представляет лечение лейомиосаркомы пищевода с резекцией шейного отдела пищевода с удалением гортани. **Заключение.** Объем хирургического вмешательства всегда следует планировать с учетом первичной распространенности опухолевого процесса. В своей практике мы отдаем предпочтение висцеральным (кишечным) трансплантатам при циркулярных протяженных дефектах глотки и шейного отдела пищевода. Это позволяет выполнить радикальную операцию и одномоментно восстановить пищеводную функцию. При этом возможность осложнений со стороны раны невысока. Данная методика способствует реабилитации пациентов в максимально короткие сроки.

Ключевые слова: лейомиосаркома пищевода, рак пищевода, органосохраняющая операция, висцеральные лоскуты.

ESOPHAGEAL LEIOMYOSARCOMA

E.N. Novozhilova^{1,2}, V.I. Popadyuk², P.V. Kononets¹, D.Yu. Kanner¹,
A.I. Chernolev², E.M. Marksitser³, O.V. Olyshanskaya⁴

Moscow City Cancer Hospital № 62, Moscow, Russia¹

21, Istra village, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia. E-mail: Novozhilova@yandex.ru¹

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia²

6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russia²

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia³

20, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia³

First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Sechenov University)⁴

8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia⁴

Abstract

In 2017, esophageal cancer was detected in 7126 patients, including 1962 patients with cervical esophageal cancer. Metastases in regional lymph nodes were detected in 60–70 % of cases. The 5-year survival rate was 25–50 %. Currently, the benefits of minimally invasive surgeries for cancer have been proven, but these surgeries have restricted indications. Leiomyosarcoma is a rare malignant tumor of smooth muscle, accounting for about 0.3 % of the malignant tumors of the esophagus. **Case presentation.** In our first clinical case, we have shown the feasibility of performing surgical resection of cervical esophageal carcinoma with larynx preservation. We have described a rare postoperative complication bending of the graft. The complication was resolved and good voice, protective and swallowing functions were achieved. In the second case, the tumor initially spread to the pear-shaped sinus and beyond the cricoid area, which was a contraindication for the organ-preserving surgery. **Conclusion.** The extent of surgery should always be planned taking into account the extension of the primary tumor. In our practice, we prefer to use visceral (intestinal) transplants for patients with circular pharyngeal defects, thus allowing radical surgery to be performed and esophageal motility to be restored. This technique helps patients recover faster after surgery.

Key words: esophageal leiomyosarcoma, esophageal cancer, organ preservation, visceral flaps.

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли органов головы и шеи составляют 20–25 %. Около 60–70 % больных на момент начала лечения имеют III–IV стадию заболевания. В России в 2017 г. рак пищевода выявлен у 7 126 больных, в том числе рак шейного отдела – у 1 962 пациентов. Из них, у 60–70 % выявляются метастазы в регионарные лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость составляет 25–50 % [1].

Уровень развития современной онкологии позволяет проводить функционально-щадящее и органосохраняющее лечение больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) различной локализации. Желание минимизировать наносимый пациентам ущерб в известной степени способствует развитию робототехники и нанотехнологий, а также лучевой и/или лекарственной терапии, физических методов лечения [2].

Доказана эффективность малоинвазивных технологий в лечении злокачественных опухолей, но возможности этих методов ограничены узким кругом показаний. Они применяются у больных с локализованным опухолевым процессом без признаков поражения функционально значимых анатомических структур, а также при достаточной чувствительности опухоли к консервативным методам лечения. Ограниченный объем хирургического

вмешательства позволяет сохранить орган и его функцию без ущерба радикализму лечения [3]. К сожалению, выполнение таких операций возможно у небольшого контингента больных, поскольку уровень запущенности ЗНО в России довольно высок. Частота выявления опухолей III–IV стадии на момент установления диагноза превышают 50 %, а при поражении социально и функционально значимых органов, таких как полость рта, глотка и пищевод, достигает 65–70 % [4, 5].

Необходимо отметить сложность этой анатомической зоны, которая характеризуется перекрестом пищеводных и дыхательных путей, особенностями иннервации, отсутствием четких анатомических границ и фасциальных футляров между соседними структурами. Учитывая локализацию первичной опухоли, выполнение хирургических вмешательств у больных раком шейного отдела пищевода, как правило, сопровождается удалением гортани, глотки и шейного отдела пищевода. Большинство авторов считают ларингофарингэктомию с круговой резекцией глотки и шейного отдела пищевода единственным способом хирургического лечения данной категории больных [6].

Внедрение реконструктивно-пластических операций с применением микрохирургической техники обеспечивает сочетание принципов онко-

логического радикализма с одномоментным закрытием раны надежным пластическим материалом. На протяжении многих лет проблема адекватного восстановления органов проксимального отдела пищеварительного тракта – полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и шейного отдела пищевода – является одной из самых сложных в реконструктивной хирургии. При этом пластическая и реконструктивная микрохирургия имеет широкий выбор аутоматериалов с включением костной, мышечной ткани, аутоотрансплантатов из кожи, кости, мышц, висцеральных лоскутов [7].

Наиболее ранние сообщения о методах реконструкции глотки относятся к концу XIX века. Большой вклад в развитие отечественной пластической хирургии внес Ю.К. Шимановский, который в 1865 г. стал автором первого фундаментального руководства «Операции на поверхности человеческого тела». За рубежом в 1907 г. J. Sarel анатомически описал тонкокишечный трансплантат. В 1944 г. С.С. Юдин при стриктуре пищевода использовал фрагмент тощей кишки.

Первое сообщение о пластике шейного отдела пищевода свободным сегментом тонкой кишки было опубликовано в 1959 г. M. Seidenberg. В 1961 г. R.E. Roberts и F.M. Douglas успешно выполнили пересадку тонкой кишки человеку после резекции шейного отдела пищевода по поводу злокачественной опухоли. Данное вмешательство позволяет осуществить пластику глотки и пищевода близкими по гистологическому строению тканями, что выгодно как в функциональном, так и в косметическом плане. Однако операции такого рода предполагают полостной этап, что не исключает возможности тяжелых осложнений со стороны брюшной полости (несостоятельность межкишечных анастомозов, перитонит и др.) [8]. Формирование висцеральных лоскутов требует мультимодального подхода: участия в операции и послеоперационном ведении пациента онколога-хирурга, специализирующегося на лечении опухолей головы и шеи, и абдоминального хирурга [9].

Лейомиосаркома (ЛМС) – злокачественная опухоль гладких мышц, встречается довольно редко, составляя около 0,3 % от злокачественных новообразований пищевода. В литературе описаны единичные клинические наблюдения ЛМС пищевода [10, 11]. Саркомы пищевода делят на полиповидные и диффузные инфильтрирующие. Они могут иметь разное гистологическое строение, описаны такие виды лейомиосаркомы, как веретенноклеточная, плеоморфная, эпителиоидная, миксоидная, воспалительная. В зависимости от степени дифференцировки выделяют высокодифференцированные или низкодифференцированные ЛМС [12].

С учетом редкости данной опухоли мы считаем целесообразным поделиться нашим опытом лечения лейомиосарком пищевода.

Клинический случай № 1

Больной Р., 57 лет, обратился в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ г. Москвы» в феврале 2018 г. с жалобами на наличие опухоли шеи слева.

Со слов больного, в 2016 г. при УЗИ впервые было выявлено небольшое образование (до 10 мм) шеи слева, в проекции левой доли щитовидной железы. Рекомендовано КТ шеи и биопсия для уточнения диагноза, однако больной на обследование не приехал. В 2017 г. пациент отметил рост образования в области шеи и 05.02.18 обратился на консультацию в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ г. Москвы». Повторно выполнено УЗИ: в области шеи слева, в проекции левой доли щитовидной железы определялось плотное новообразование до 4,0 см в диаметре, частично расположенное за грудиной, лимфатические узлы шеи не увеличены.

По данным КТ (8.02.18): в нижне-задних отделах шеи, медиально, больше слева определяется образование, размером 53×29×43 мм с довольно четким контуром, центральные участки с меньшим контрастированием вследствие дегенеративных изменений, верхний край – на уровне С5, нижний край – на уровне верхнего края Th1. Новообразование примыкает к позвоночнику, тесно прилегает к гортаноглотке и шейному отделу пищевода, оттесняя его вправо, граничит с задней стенкой верхнего отдела трахеи, с задними отделами гортани и распространяется на задне-медиальные отделы левой доли щитовидной железы. Видна нитевидная артерия из левого щито-шейного ствола, входящая в образование. Отмечается неплотное примыкание образования к левой общей сонной артерии без признаков инвазии. Единичные шейные лимфатические узлы слева и справа до 14×8 мм (рис. 1).

Цитологическое исследование (5.02.18): среди элементов крови обнаружены немногочисленные атипичные клетки злокачественного новообразования. Определить гистогенез не представляется возможным.

12.02.18 под эндотрахеальным наркозом произведена тиреоидэктомия, удаление новообразования паратрахеальной области слева. При интраоперационной ревизии опухоль была интимно связана с левой долей щитовидной железы. При гистологическом (18/4–164630, 22.02.18), иммуногистохимическом исследовании опухоль соответствует лейомиосаркоме паратрахеальной области шеи и стенки пищевода.

Через 8 мес у больного появились жалобы на затруднение прохождения пищи и болезненность при глотании. При обследовании выявлен рецидив в области шейного отдела пищевода, гортаноглотка и гортань были интактными.

20.08.18 выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией глотки и шейного отдела пищевода



Рис. 1. Больной Р., 57 лет. КТ до хирургического вмешательства
Fig. 1. A 57-year-old male patient. CT before surgery



Рис. 2. Больной Р., 57 лет. Рентгеноскопия пищеводного пути: отмечается изгиб трансплантата по типу «колена», эвакуация контраста резко нарушена
Fig. 2. A 57-year-old male patient. X-ray of the digestive tract: there is a bend of the graft according to the type of «knee», the evacuation of contrast is sharply impaired

с пластикой сегментом тощей кишки на микрососудистых анастомозах с сохранением гортани. Данная методика запатентована и впоследствии успешно повторена у других пациентов.

Морфологическая картина при гистологическом исследовании (№18/3–5816, 1.09.18) соответствует рецидиву лейомиосаркомы мягких тканей шеи и стенки пищевода.

У больного была сохранена гортань, но глотательная функция не восстановилась. При попытке питания через рот пища попадала в трахею и начинался кашель. При рентгеноскопии отмечен изгиб трансплантата по типу «колена», эвакуация контраста резко нарушена. Питание больного осуществлялось через гастростому. Следует отметить, что все время после операции больной говорил совершенно свободно. При фиброларингоскопии отмечался небольшой парез левой половины гортани, слизистая оболочка гортаноглотки и гортани розовая, гладкая (рис. 2).

26.09.18 произведена фиброскопия: при непрерывной подаче воздуха аппарат с большим трудом удалось провести за дистальный анастомоз (эзофагоэнтероанастомоз), отмечалось грубое препятствие для проведения эндоскопа (порог, перегиб). В связи с чем принято решение о коррекции пищевода. 8.11.18 произведена пластика кишечного трансплантата на шее; резекция пищевода-кишечного трансплантата. При интраоперационной ревизии выявлено, что прямо под кожей располагался жизнеспособный трансплантат – тонкая кишка. Путем прецизионной препаровки выделена практически вся стенка кишки по антибрыжеечному краю. Выявлено, что имеется дополнительный S-образный изгиб в нижней трети трансплантата, уровень дистального анастомоза пальпаторно определить не удавалось. В операционную был вызван эндоскопист, через гастростому вверх был введен гастроскоп, затем проведенный через анастомоз, кроме того, аппаратом был подсвечен ход кишки на шее. Выяснено, что дистальный анастомоз хорошо проходим, и проблема с глотанием связана с изогнутым коленом кишечного трансплантата. Было решено резецировать избыточный фрагмент кишки, с сохранением целостности брыжейки, что было наиболее технически сложно, учитывая особенности кровоснабжения органа. Кишка была выделена, ее сегмент, длиной ~5 см, резецирован циркулярно. Наложен одnorядный анастомоз «конец в конец» выше уровня дистального анастомоза, примерно на 2–3 см. Через кишечный трансплантат на шее свободно проходил зонд. Однако с учетом наличия у больного гастростомы от установки зонда решено отказаться. После окончания пластики кишечный трансплантат приобрел линейную форму (без избытка и перегибов), располагался свободно за гортанью, примыкая к позвоночнику.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 10-е сут у больного полностью



Рис. 3. Больной Р., 57 лет. Рентгеноскопия пищеводного пути: после пластики кишечного трансплантата (7-е сут после операции)

Fig. 3. A 57-year-old male patient, X-ray of the digestive tract: after plastic surgery of the intestinal transplant (7th day after surgery)



Рис. 4. Больная З., 45 лет. Лейомиосаркома пищевода после 6 курсов химиотерапии

Fig. 4. A 45-year-old female patient, esophagus leiomyosarcoma after 6 courses of chemotherapy

восстановился акт глотания. Голосовая функция также была хорошего качества (рис. 3).

Таким образом, на примере данного клинического случая продемонстрирована возможность резекции шейного отдела пищевода с сохранением гортани; описано редкое осложнение – избыток трансплантата и его перегиб, – которое произошло впервые. Осложнение удалось устранить и добиться хорошей голосовой, защитной и глотательной функции.

Клинический случай №2

Больная З., 45 лет, обратилась в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы» 22.01.18, с жалобами на затруднение глотания пищи и боль в глотке при глотании, которые, со слов больной, беспокоили в течение 1 года. Обратилась в Белгородский областной онкологический диспансер, где была выявлена опухоль устья пищевода, верифицирована лейомиосаркома. Больная была направлена в Москву.

При непрямой ларингоскопии и фиброларингоскопии (5.12.18) латеральное левое черпаловидного хряща виден край опухоли, белого цвета с некрозом, основная часть опухоли расположена в пищеводе. При ФГДС визуализировалась распадающаяся опухоль устья пищевода с бугристой поверхностью, которая располагалась на расстоянии 16 см от резцов. Также имелось подозрение на прорастание опухоли в трахею. По данным компьютерной томографии протяжённость опухоли была около 7 см.

Учитывая редкую морфологическую форму опухоли и молодой возраст пациентки, она была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где принято решение начать лечение с химиотерапии. Проведены 6 курсов по схеме: доксорубицин + ифосфамид с выраженным положительным эффектом (резорбция опухоли более чем на 70 %) (рис. 4).

В дальнейшем больная обратилась в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗ г. Москвы». При осмотре общее состояние удовлетворительное, слизистая оболочка полости рта, глотки, гортани розовая, влажная, чистая. При фиброларингоскопии – явных признаков опухоли в гортаноглотке и гортани нет.

Рентгеноскопия пищевода (5.06.18): акт глотания не нарушен; по передней стенке над устьем пищевода отмечается неровность контура гортаноглотки в виде краевого дефекта наполнения, размерами 27×8 мм; пищевод свободно проходим, дистальное сужений и дефектов нет. ФГДС: слизистая оболочка в области устья пищевода шероховатая на участке около 2,5 см (визуализировать устье пищевода было довольно сложно). На других участках слизистая оболочка пищевода – гладкая, блестящая.

С учетом первичной распространённости процесса (около 7 см с выходом в гортаноглотку



Рис. 5. Больная З., 45 лет.
После хирургического вмешательства
Fig. 5. A 45-year-old female patient after surgery

слева) и частичной резорбции опухоли после 6 курсов химиотерапии единственным возможным вариантом хирургического лечения являлась ларингофарингэктомия с пластикой сегментом тощей кишки на микрососудистых анастомозах. 13.06.18 под эндотрахеальным наркозом произведена ларингофарингэктомия с пластикой сегментом тощей кишки на микрососудистых анастомозах, футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи слева. Гастростомия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. С. 20–22. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. p. 20–22. (in Russian)].
2. Ратушный М.В., Решетов И.В., Поляков А.П., Кравцов А.С., Ребрикова И.В., Бабаскина Н.В. Реконструктивные операции на глотке у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4: 57–63. [Ratushnyy M.V., Reshetov I.V., Polyakov A.P., Kravtsov A.S., Rebrikova I.V., Babaskina N.V. Reconstructive operations on the pharynx in cancer patients. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015; 4: 57–63. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20154457-63.
3. Матякин Е.Г. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. М., 2009. [Matyakin E.G. Reconstructive surgery for tumors of the head and neck. Moscow, 2009. (in Russian)].
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 3 S1(77): 52–90. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Mortality of population of Russia and CIS countries from malignant neoplasm in 2007. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2009; 3 S1(77): 52–90. (in Russian)].
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М., 2012; 9–10. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer care for the population of Russia in 2011. Moscow, 2012; 9–10. (in Russian)].
6. Кононец П.В., Новожилова Е.Н., Матвеев Д.А., Чумаков И.Ф., Сороколетов А.В., Строяковский Д.Л., Шивилова М.Ю., Каннер Д.Ю. Резекция глотки и шейного отдела пищевода с сохранением

При гистологическом исследовании удаленных тканей (18/3–167273 от 13.06.18): веретенноклеточная саркома пищевода с инвазией в пределах мышечного слоя, с распространением на стенку глотки в пределах подслизистого слоя, с признаками неполного (умеренного) морфологического регресса опухоли на фоне проведенного лечения; в лимфатических узлах клетчатки шеи слева метастазов не выявлено.

Послеоперационный период протекал достаточно гладко. Через 1 мес была устранена гастростомия, восстановлено питание через рот. Для общения больная использует электрогортань (рис. 5).

Выводы

Таким образом, объем хирургического вмешательства всегда следует планировать с учетом первичной распространенности опухолевого процесса. В первом клиническом случае была возможность сохранить гортань, так как опухоль исходно не распространялась на гортаноглотку и локализовалась ниже устья пищевода. Во втором случае опухоль первично распространялась на грушевидный синус и заперстневидную область, что было веским противопоказанием для выполнения органосохраняющей операции, несмотря на то, что после 6 курсов химиотерапии опухоль там визуально не определялась.

В своей практике мы отдаем предпочтение висцеральным (кишечным) трансплантатам при циркулярных протяженных дефектах глотки и шейного отдела пищевода. Это позволяет выполнить радикальную операцию и одномоментно восстановить пищеводную функцию. При этом возможность осложнений со стороны раны невысока. Данная методика способствует реабилитации пациентов в максимально короткие сроки.

гортани при раке устья пищевода. Голова и шея. 2018; 2: 35–41. [Kononets P.V., Novozhilova E.N., Matveev D.A., Chumakov I.F., Sorokoletov A.V., Stroyakovskij D.L., Shivilova M.Y., Kanner D.Yu. Pharynx and upper third of esophagus resection with laryngeal preservation in case of esophageal entrance tumor. Head and Neck. 2018; 2: 35–41. (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2018.6.2.35-41.

7. Поляков А.П., Решетов И.В., Бойко А.В., Кравцов С.А., Маторин О.В., М.В., Ратушный М.В. Пятнадцатилетние результаты комбинированного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей орофарингеальной зоны с одномоментной микрохирургической реконструкцией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 2: 12–19. [Polyakov A.P., Reshetov I.V., Boiko A.V., Kravtsov S.A., Matorin O.V., Ratushnyi M.V. Combined treatment with simultaneous microsurgical repair for locally advanced oropharyngeal malignancies: 15-year results. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2015; 2: 12–19. (in Russian)].

8. Кононец П.В., Новожилова Е.Н., Сороколетов А.В., Чумаков И.Ф., Каннер Д.Ю., Матвеев Д.А. Современные возможности хирургического лечения и реабилитации больных с опухолями гортаноглотки и устья пищевода. Злокачественные опухоли. 2018; 3 S1(8): 166–167. [Kononets P.V., Novozhilova E.N., Sorokoletov A.V., Chumakov I.F., Kanner D.Yu., Matveev D.A. Modern possibilities of surgical treatment and rehabilitation of patients with tumors of the larynx and pharynx and mouth of the esophagus. Malignant tumors. 2018; 3 S1(8): 166–167. (in Russian)].

9. Остринская Т.В., Жуманкулов А.М., Анисимова А.В. Реконструкция постоперационных дефектов при опухолях гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Опухоли головы и шеи. 2017; 3(7): 39–46. [Ostrinskaya T.V., Zhumankulov A.M., Anisimova A.V. Reconstruction of postoperative defects after removal of hypopharyngeal and cervical

esophageal tumors. Head and neck tumors. 2017; 3(7): 39–46. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-39-46.

10. Тазиев Р.М., Абдулхакова Д.А., Балатенко Н.В. Случай лейомиосаркомы пищевода. Практическая медицина. 2011; 1(48): 158–159. [Taziev R.M., Abdulhakova D.A., Balatenko N.V. The Case of Leiomyosarcoma esophageal. Medicine. 2011; 1(48): 158–159. (in Russian)].

11. Visioli A., Daniel F.J. Leiomyosarcoma of the oesophagus: a case report and literature review of leiomyosarcoma. Australas Radiol. 1997 May; 41(2): 160–5. doi: 10.1111/j.1440-1673.1997.tb00704.x.

12. Farkas E., Rényi-Vámos F., Mátrai Z., Orosz Z., Czeyda P.F., Sulyok Z., Köves I., Danczig A., Szabó G. Leiomyosarcoma of the oesophagus: a case report. Magy Seb. 2006 Dec; 59(6): 441–4.

Поступила/Received 20.02.2019
Принята в печать/Accepted 14.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением опухолей головы и шеи, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). E-mail: Novozhilova@yandex.ru, novozhilova_en@pfur.ru. Author ID (Scopus): 6508249454. ORCID: 0000-0001-8553-3487.

Попадюк Валентин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 6505923243. ORCID: 0000-0003-3309-4683.

Кононец Павел Вячеславович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры онкологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57204234603.

Каннер Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57193001302.

Чернолев Анна Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7896-9125. Author ID (Scopus): 14624795500. ORCID: 0000-0003-3082-3182.

Маркзицер Елена Михайловна, врач-стоматолог, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия).

Ольшанская Ольга Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Новожилова Елена Николаевна: разработка концепции научной работы, предоставление материалов, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Попадюк Валентин Иванович: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кононец Павел Вячеславович: написание статьи, утверждение окончательной версии статьи.

Каннер Дмитрий Юрьевич: написание статьи, утверждение окончательной версии статьи.

Чернолев Анна Ильинична: составление черновика рукописи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Маркзицер Елена Михайловна: обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка.

Ольшанская Ольга Владимировна: написание статьи, утверждение окончательной версии статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Novozhilova, MD, Head of the Head and Neck Tumor Department, Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Health Department, Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia). E-mail: Novozhilova@yandex.ru, novozhilova_en@pfur.ru. Author ID (Scopus): 6508249454. ORCID: 0000-0001-8553-3487.

Valentin I. Popadyuk, MD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6505923243. ORCID: 0000-0003-3309-4683.

Pavel V. Kononets, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgery, Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Health Department; Assistant Professor, Oncology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57204234.

Dmitry Y. Kanner, MD, PhD, Chief Physician of the Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two, Moscow Health Department (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193001302.

Anna I. Chernolev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 14624795500. ORCID: 0000-0003-3082-3182.

Elena M. Markzitsler, MD, Dentist, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia).

Olga V. Olshanskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Analytical, Physical and Colloidal Chemistry, First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena N. Novozhilova: study conception and design, acquisition of data, original drafting of manuscript, critical revision for important intellectual content.

Valentin I. Popadyuk: study conception and design, drafting of manuscript, critical revision for important intellectual content.

Pavel V. Kononets: final approval of manuscript, critical revision for important intellectual content.

Dmitry Y. Kanner: final approval of manuscript, critical revision for important intellectual content.

Anna I. Chernolev: drafting of manuscript, data analysis, literature review.

Elena M. Markzitsler: literature review, statistical data analysis.

Olga V. Olshanskaya: final approval of manuscript, critical revision for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Случаи диффузной В-крупноклеточной лимфомы с функционально значимыми интронными мутациями в гене *TP53*. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-134-140.

For citation: Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maximov V.N. Cases of diffuse large B-cell lymphoma with functional intron mutations in the *TP53* gene. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-134-140.

СЛУЧАИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ИНТРОННЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53*

Е.Н. Воропаева¹, М.И. Воевода¹, Т.И. Поспелова², В.Н. Максимов¹

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия¹

Россия, г. Новосибирск, 630089, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: vena.81@mail.ru¹

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

Россия, г. Новосибирск, 630091, Красный проспект, 52²

Аннотация

Актуальность. Наличие в гене *TP53* функционально значимых интронных изменений было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* и на выборках больных отдельными вариантами неходжкинских лимфом. До настоящего времени при изучении *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) исследования были сосредоточены на поиске мутаций в 5–8 экзонах гена. По этим причинам требуются дальнейшие исследования спектра изменений в интронных последовательностях гена *TP53* и определение их функционального эффекта при ДВККЛ. **Описание.** В статье представлены два клинических наблюдения, которые представляют интерес как впервые публикуемые в российской научной литературе случаи выявления функционально значимых интронных мутаций *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ. Первый клинический случай ДВККЛ характеризовался экстранодальным опухолевым поражением в дебюте заболевания, выраженными симптомами опухолевой интоксикации, высокой параклинической активностью опухоли, развитием раннего рецидива гемобластоза с экстранодальным очагом поражения в забрюшной ткани, резистентным к лечению. Второй описанный клинический случай ДВККЛ характеризовался исходно массивным опухолевым поражением, быстро прогрессирующим течением заболевания, выраженными симптомами опухолевой интоксикации, высокой параклинической активностью опухоли и плохим ответом на терапию с последующей генерализацией лимфомы. **Заключение.** Мутации в гене *TP53* являются драйвером опухолевого процесса, служат не только маркером агрессивного течения опухоли, но и независимым предиктором снижения чувствительности к лечению. Представленные клинические случаи показывают, что необходимы углубленный анализ результатов секвенирования *TP53* при опухолях и функциональная оценка всех выявляемых изменений, в том числе в интронах гена и с привлечением методов анализа *in silico*.

Ключевые слова: секвенирование, интронные мутации, ген *TP53*, неходжкинские лимфомы, прогноз.

CASES OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH FUNCTIONAL INTRON MUTATIONS IN THE *TP53* GENE

Е.Н. Voropaeva¹, М.И. Voevoda¹, Т.И. Pospelova², В.Н. Maximov¹

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

175/1, B. Bogatkova Street, Novosibirsk, 630089, Russia. E-mail: vena.81@mail.ru¹

Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia²

52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia²

Abstract

Background. The presence of functionally significant intron mutations in the *TP53* gene was demonstrated in experiments in vitro and on samples of patients with some variants of non-Hodgkin's lymphomas. To date, the studies of *TP53* in tumor tissue of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) have been focused on the mutations in 5–8 exons of the gene. For these reasons, further studies of the spectrum of changes in the intron sequences of the *TP53* gene and the determination of their functional effect in DLBCL are required.

Description. We present two case reports that are of interest as the cases for detection of functionally significant intron *TP53* mutations in DLBCL tissue, first published in the Russian scientific literature. The first clinical case of DLBCL was clinically characterized by extranodal tumor at the onset of the disease, severe symptoms of tumor intoxication, high paraclinical tumor activity, and early hemoblastosis recurrence. The second case of DLBCL was characterized by initially massive tumor lesion, rapidly progressive course of the disease, severe symptoms of tumor intoxication, high paraclinical tumor activity and poor response to therapy with subsequent generalization of lymphoma. **Conclusion.** Mutations in the *TP53* gene are the driver of the tumor process, serve not only as a marker of aggressive tumor progression, but also as an independent predictor of reduced sensitivity to treatment. The presented clinical cases show that an in-depth analysis of the results of the *TP53* sequencing in tumors and functional assessment of all detected changes, including changes in the introns of the gene and involving in silico analysis techniques, are necessary.

Key words: sequencing, intron mutations, *TP53* gene, non-Hodgkin lymphomas, prognosis.

Введение

Несмотря на всю сложность генетических изменений, происходящих в геноме злокачественной клетки, мутации гена *TP53* являются наиболее частым, универсальным нарушением, обнаруживаемым при широком круге злокачественных новообразований. Являясь драйвером опухолевого процесса, они служат не только маркером агрессивного течения опухоли, но и независимым предиктором снижения чувствительности к лечению [1].

Частота и спектр мутаций в гене *TP53* описаны при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) на небольших выборках пациентов [2, 3]. Однако в центре внимания исследователей, как правило, были мутации в 5–8 экзонах гена, кодирующих ДНК-связывающий домен белка. Интронные мутации *TP53* долгие годы не входили в круг интересов исследователей. Например, в Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, The *TP53* UMD mutation database in human cancer (2017 release) и IARC *TP53* mutation Database (2012 release) перечислены только абберации в кодирующих последовательностях гена *TP53* [4–6]. Лишь небольшое число интронных мутаций гена *TP53* аннотировано в Human Gene Mutation Database [7].

Наличие в гене *TP53* функционально значимых интронных изменений было продемонстрировано в экспериментах in vitro и на выборках больных отдельными вариантами неходжкинских лимфом [8, 9]. В частности, описаны интронные мутации, которые в результате альтернативного сплайсинга приводят к генерированию изоформ белка p53, отсутствующих в норме. Для данных изоформ характерны не только утрата транскрипционной активности и канонических функций опухолевого супрессора, но и появление способности придавать несущим их клеткам высокий метастатический потенциал [10].

До настоящего времени при изучении *TP53* в опухолевой ткани больных ДВККЛ исследования были сосредоточены на поиске мутаций в 5–8 экзонах гена [1, 2], поэтому требуются дальнейшие исследования спектра изменений в интронных последовательностях гена *TP53* и определения их функционального эффекта при ДВККЛ.

В статье описаны 2 клинических наблюдения ДВККЛ, которые представляют интерес как впервые публикуемые в российской научной литературе случаи выявления функционально значимых интронных мутаций *TP53* в опухолевой ткани лимфом.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ч., 73 лет, поступил в гематологическое отделение Городского гематологического центра г. Новосибирска с жалобами на боли в десне, лихорадку до 38,5 °C в вечернее время суток, трудности при пережевывании пищи, потливость по ночам, повышенную утомляемость.

Считает себя больным в течение 2 мес, когда отметил боль в 6 верхнем зубе слева, отек щеки и десны. После удаления зуба сохранялся отек тканей. При рентгенографии костей черепа выявлено образование верхней челюсти слева, выполнена биопсия. При иммуногистохимическом исследовании верифицирована ДВККЛ CD20+, неспецифицированная. По данным мультиспиральной компьютерной томографии лицевого скелета выявлено объемное образование левой гайморовой пазухи размером 23,8×22×19,5 мм, вызывающее деструкцию нижней и латеральной стенок пазухи, а также альвеолярного отростка верхней челюсти, распространяющееся на жировую клетчатку щеи и ротовую полость.

При дообследовании: ЛДГ – 708 МЕ/л, Фг – 5,7 г/л, СОЭ – 38 мм/ч. По данным трепанобиопсии: специфическое поражение костного мозга.

Поставлен диагноз: ДВККЛ CD20+, неспецифицированная, IVE стадии с поражением левой гайморовой пазухи, альвеолярного отростка верхней челюсти, жировой клетчатки шеи и ротовой полости, костного мозга, впервые выявленная; группа высокого риска по Международному прогностическому индексу (МПИ).

В связи с возрастом и соматической отягощенностью рекомендованы курсы по протоколу R-COP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин и преднизолон). После 2 курсов терапии отмечено уменьшение объема образования, нормализация носового дыхания. После 6 курсов терапии констатируется ремиссия, проводилось введение Ритуксимаба 1 раз в 3 мес. Однако спустя полгода пациент отметил увеличение правого яичка, консультирован онкоурологом, выполнена орхэктомия справа. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований верифицирована ДВККЛ CD20+, неспецифицированная. По данным КТ в малом тазу выявлено мягкотканное образование 12×10×6,6 см. Диагностирована ДВККЛ CD20+, неспецифицированная, IVE стадии с поражением левой гайморовой пазухи, альвеолярного отростка верхней челюсти, жировой клетчатки шеи и ротовой полости, костного мозга, первая ремиссия; I ранний рецидив IVE стадии с поражением правого яичка, лимфоузлов малого таза, индукция ремиссии; группа высокого риска по МПИ. Проведено 6 курсов полихимиотерапии, после второго по протоколу R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксорубин и преднизолон) констатируется резистентность к лечению, направлен на высокодозную химиотерапию. На очередной курс терапии пациент не явился в связи с летальным исходом от прогрессирования заболевания.

В ходе прямого секвенирования по Сенгеру в опухолевой ткани ДВККЛ выявлены изменения в гене TP53: сэймсенс мутация p.L252L в кодирующей последовательности; мутация в 6 интроне IVS6-36G>C (рис. 1).

Данный клинический случай ДВККЛ характеризовался экстранодальным опухолевым по-

ражением в дебюте заболевания, выраженными симптомами опухолевой интоксикации, высокой параклинической активностью опухоли, развитием раннего рецидива гемобластоза с экстранодальным очагом поражения в забарьерной ткани, резистентным к лечению.

Выявленная у пациента при секвенировании интронная мутация IVS6-36G>C имеет доказанную биологическую значимость. В экспериментах *in vitro* было показано, что IVS6-36G>C в отсутствие изменений в кодирующей последовательности гена приводит к выживанию клеток в условиях химиотерапии и длительно ингибирует апоптоз [11]. Согласно данным литературы, она связана с семейными формами рака молочной железы, риском возникновения рака простаты и предрасположенностью к раку щитовидной железы у детей [11, 12].

Мутация расположена в 6 интроне гена TP53 и, согласно данным The Human Cancer Mutation Database, относится к изменениям, влияющим на сплайсинг [7]. Хотя замена IVS6-36G>C расположена далеко от экзон/интронного стыка, где обычно находятся сайты сплайсинга, описаны другие механизмы влияния изменения нуклеотидной последовательности в некодирующих регионах на созревание молекулы мРНК. В частности, мутации в интронах способны генерировать новые сайты сплайсинга, которые, конкурируя с исходными сайтами, замедляют сплайсинг мРНК. В ряде случаев такой новый сайт может распознаваться системой процессинга РНК как аутентичный сайт сплайсинга, тогда в процессированную мРНК включается часть интрона. Это приводит к сдвигу рамки считывания и образованию укороченного белка.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Г., 46 лет, поступил в гематологическое отделение Городского гематологического центра г. Новосибирска с жалобами на слабость, температуру в вечернее время до 38 °С, ночную профузную потливость, потерю веса на 9 кг за 12 мес, увеличение всех групп периферических лимфоузлов.

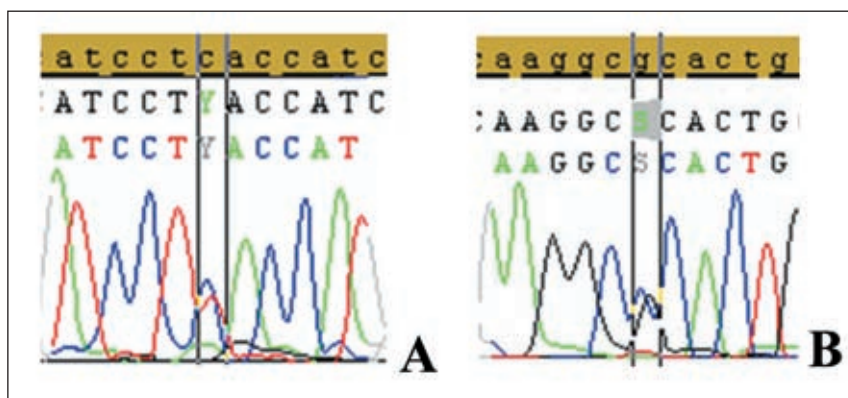


Рис. 1. Результаты секвенирования: А – мутация p.L252L, В – интронная мутация IVS6-36G>C
Fig. 1. Sequencing results: А – p.L252L mutation, В – intron mutation of IVS6-36G>C

Считает себя больным в течение полугода, когда впервые обнаружил безболезненное увеличение надключичного лимфоузла справа до 0,5 см. Консультирован ЛОР-врачом – без патологии, инфекционистом – выявлен хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. После консультации онколога проведена операционная биопсия увеличенного лимфоузла. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования верифицирована диффузная В-крупноклеточная неспецифицированная лимфома CD20+; уровень экспрессии маркера Ki67 опухолевыми клетками 35 %, BCL6-, CD10-. Направлен к гематологу.

Объективно: состояние средней степени тяжести, пальпируются все группы периферических лимфоузлов, плотные, безболезненные, шейные лимфоузлы справа – массивное поражение. Селезенка на 5 см ниже реберной дуги. По данным дообследования: УЗИ органов брюшной полости – выраженная спленомегалия (площадь селезенки – 78 см²); КТ органов грудной клетки – лимфоузлы в средостении увеличены до 3–4 см; в биохимическом анализе крови: Фг – 4,4 г/л, ЛДГ – 741 МЕ/л, ЩФ – 456 Е/л, Тп – 6 Ед, СРБ – 24 Ед.; в ОАК – СОЭ 25 мм/ч. В трепанобиоптате скопления крупноклеточных опухолевых элементов.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: диффузная В-крупноклеточная, неспецифицированная CD20+ лимфома IVS стадии с поражением всех групп периферических лимфоузлов, лимфоузлов средостения, селезенки, костного мозга, впервые выявленная. Группа промежуточного/высокого риска по МПИ.

Получил 6 курсов полихимиотерапии по протоколу R-CHOP с положительной динамикой в виде уменьшения объема опухоли, однако в августе 2011 г. в межкурсовой промежуток отметил интенсивные боли в эпигастрии. По данным обследования имеются признаки прогрессирования заболевания: увеличение абдоминальных лимфоузлов, лимфоузлов малого таза до массивных, выраженная спленомегалия (объем селезенки 452 мл), появление очагов поражения в костях – позвонках L2, L4, L5, S1, костях таза, поражение стенки мочевого пузыря, плевры с двух сторон. Экстренно госпитализирован в отделение с выраженным болевым синдромом.

По жизненным показаниям проведена терапия по протоколу высокодозной химиотерапии DHAP (цисплатин, цитозар, дексаметазон), которую перенес удовлетворительно. Однако в межкурсовой период пациент скончался от прогрессирования гемобластоza.

В ходе прямого секвенирования по Сенгеру в опухолевой ткани ДВККЛ были выявлены следующие изменения в гене TP53: миссенс мутация p.T155I, мутация сдвига рамки считывания p.A189Pfs и интронная мутация IVS5+43G>T (рис. 2). Все мутации были в гомозиготном состоянии, что свидетельствовало о потере гетерозиготности в гене TP53 в опухолевой ткани ДВККЛ у данного пациента.

Описанный клинический случай ДВККЛ характеризовался исходно массивным опухолевым поражением, быстро прогрессирующим течением заболевания, выраженными симптомами опухолевой интоксикации, высокой параклинической активностью опухоли и плохим ответом на терапию с последующей генерализацией лимфомы.

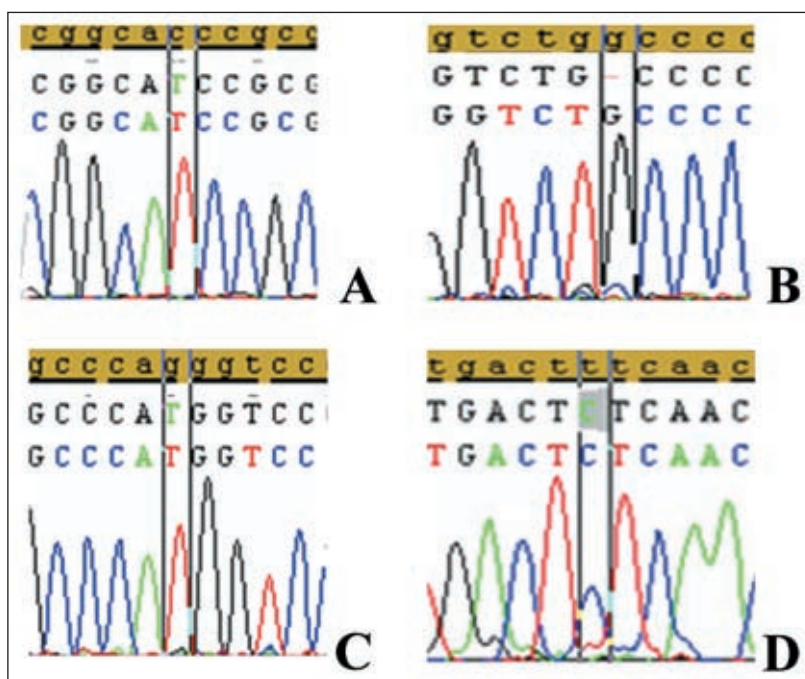


Рис. 2. Результаты секвенирования:
 А – мутация p.T155I, В – мутация p.A189Pfs,
 С – интронная мутация IVS5+43G>T,
 D – интронная мутация IVS4-30T>C
 Fig. 2. Sequencing results:
 A – p.T155I mutation, B – p.A189Pfs mutation,
 C – intron mutation of IVS5+43G>T,
 D – intron mutation of IVS4-30T>C

В ходе секвенирования, помимо патогенной миссенс-мутации p.T155I и мутации сдвига рамки считывания p.A189Pfs, приводящей к синтезу укороченного неактивного белка p53, в опухолевом материале было выявлено две интронные мутации, не фиксированные в специализированных базах данных.

В базе данных dbSNP в позиции IVS5+43 описана другая однонуклеотидная замена G>C (rs765032410, NC_000017.11:g.7675010C>G), однако ни популяционная частота редкого аллеля (Minor allele frequency – MAF), ни клиническое значение rs765032410 не известны [13]. Однако согласно прогнозу NetGene2 [14], IVS5+43G>T приводит к образованию дополнительного акцепторного сайта сплайсинга, который отсутствует в норме, что может приводить к включению в последовательность м-РНК части 5 интрона, преждевременному образованию стоп-кодона в 189 положении и синтезу укороченного варианта белка p53, лишённого функциональной активности. Отдельно также следует отметить IVS4-30T>C ввиду того, что в 4 интроне *TP53* расположен альтернативный промотор гена, участвующий в синтезе изоформы delta133, которая в норме экспрессируется в лимфоидной ткани [15]. Однако на данный момент оценить ее влияние на транскрипцию гена не представляется возможным.

Таким образом, результаты молекулярно-генетического анализа свидетельствуют о наличии в опухолевой ткани ДВККЛ у данного пациента множественных функционально значимых мутаций *TP53*, в том числе интронных, сочетающихся с потерей нормального аллеля гена.

Заключение

В литературе описаны интронные мутации в гене *TP53*, которые приводят к генерированию в результате альтернативного сплайсинга отсутствующих в норме изоформ белка p53. Для данных изоформ характерны не только утрата

транскрипционной активности и канонических функций опухолевого супрессора, но и появление способности придавать несущим их клеткам высокий метастатический потенциал [10].

Большинство потенциально значимых интронных замен расположены в непосредственной близости к экзон-интронным стыкам, где в норме находятся сайты сплайсинга, представляющие собой консервативные последовательности с/аAG|GURAGU у 5'-конца сайтов сплайсинга, и последовательность Pu11NYAG| у 3'-конца сайтов сплайсинга млекопитающих [16]. Эффективное распознавание сайтов сплайсинга сплайсосомой зависит от сохранности его консервативной последовательности и последовательностей его окружающих и является критически важным для правильного и упорядоченного удаления интронов из пре-мРНК.

Известны механизмы влияния на нормальное созревание молекулы м-РНК изменений, расположенных в глубине интронных регионов. В частности, мутации в интронах способны генерировать новые сайты сплайсинга, которые, конкурируя с исходными сайтами, замедляют сплайсинг мРНК [17].

Очевидно, что в настоящее время углубленный анализ результатов секвенирования вне кодирующих последовательностей гена *TP53* отсутствует, количество и функциональные эффекты выявляемых в них aberrаций недооценены. Ситуация осложняется тем, что для успешного решения данной задачи требуется разработка усовершенствованных методов анализа *in silico*. Вместе с тем описанные в данном сообщении клинические случаи свидетельствуют, что интронные последовательности *TP53* при ДВККЛ также подвержены мутациям, способствующим опухолевому росту. Новые биомаркеры, расположенные в интронах гена *TP53*, могут быть важны для диагностики, прогноза и предсказания ответа опухолей на лечение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., Tai Y.C., Tzankov A., Liu W.M., Montes-Moreno S., Dybkaer K., Chiu A., Orazi A., Zu Y., Bhagat G., Richards K.L., Hsi E.D., Zhao X.F., Choi W.W., Zhao X., van Krieken J.H., Huang Q., Huh J., Ai W., Ponzone M., Ferreri A.J., Zhou F., Kahl B.S., Winter J.N., Xu W., Li J., Go R.S., Li Y., Piris M.A., Møller M.B., Miranda R.N., Abruzzo L.V., Medeiros L.J., Young K.H. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012 Nov 8; 120(19): 3986–96. doi: 10.1182/blood-2012-05-433334.
2. Young K.H., Weisenburger D.D., Dave B.J., Smith L., Sanger W., Iqbal J., Campo E., Delabie J., Gascoyne R.D., Ott G., Rimsza L., Müller-Hermelink H.K., Jaffe E.S., Rosenwald A., Staudt L.M., Chan W.C., Greiner T.C. Mutations in the DNA-binding codons of TP53, which are associated with decreased expression of TRAIL receptor-2, predict for poor survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007 Dec 15; 110(13): 4396–405. doi: 10.1182/blood-2007-02-072082.
3. Tamimi Y., Al-Harthy S., Al-Haddabi I., Al-Kindi M., Babiker H., Al-Moundhri M., Burney I. The p53 mutation/deletion profile in a small cohort of the Omani population with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014 Feb; 14(1): e50–8. doi: 10.12816/0003336.
4. Bouaoun L., Sonkin D., Ardin M., Hollstein M., Byrnes G., Zavadil J., Olivier M. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data. *Hum Mutat*. 2016 Sep; 37(9): 865–76. doi: 10.1002/humu.23035.
5. Leroy B., Fournier J.L., Ishioka C., Monti P., Inga A., Fronza G., Soussi T. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan; 41(Database issue): D9629. doi: 10.1093/nar/gks1033.
6. Sondka Z., Bamford S., Cole C.G., Ward S.A., Dunham I., Forbes S.A. The COSMIC Cancer Gene Census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2018 Nov; 18(11): 696–705. doi: 10.1038/s41568-018-0060-1.
7. Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Evans K., Hayden M., Heywood S., Hussain M., Phillips A.D., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017 Jun; 136(6): 665–677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6.
8. Charbonneau B., Maurer M.J., Fredericksen Z.S., Zent C.S., Link B.K., Novak A.J., Ansell S.M., Weiner G.J., Wang A.H., Witzig T.E., Dogan A., Slager S.L., Habermann T.M., Cerhan J.R. Germline variation in complement genes and event-free survival in Follicular and Diffuse

Large B-Cell Lymphoma. Am J Hematol. 2012 Sep; 87(9): 880–5. doi: 10.1002/ajh.23273.

9. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maksimov V.N. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients. Br J Haematol. 2015 Apr; 169(1): 32–5. doi: 10.1111/bjh.13237.

10. Senturk S., Yao Z., Camiolo M., Stiles B., Rathod T., Walsh A.M., Nemajerova A., Lazzara M.J., Altorki N.K., Krainer A., Moll U.M., Lowe S.W., Cartegni L., Sordella R. P53 Ψ is a transcriptionally inactive p53 isoform able to reprogram cells toward a metastatic-like state. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Aug 12; 111(32): E3287–96. doi: 10.1073/pnas.1321640111.

11. Lehman T.A., Haffty B.G., Carbone C.J., Bishop L.R., Gumbs A.A., Krishnan S., Shields P.G., Modali R., Turner B.C. Elevated frequency and functional activity of a specific germ-line p53 intron mutation in familial breast cancer. Cancer Res. 2000 Feb 15; 60(4): 1062–9.

12. Hillebrandt S., Streffer C., Demidchik E.P., Biko J., Reinert C. Polymorphisms in the p53 gene in thyroid tumors and blood samples of children from areas in Belarus. Mutat Res. 1997; 381(2): 201–7. doi: 10.1016/S0027-5107(97)00169-3.

13. Kitts A., Phan L., Ward M., Holmes J.B. The Database of Short Genetic Variation (dbSNP) [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174586> (cited 26.02.2019).

14. Brunak S., Engelbrecht J., Knudsen S. Prediction of human mRNA donor and acceptor sites from the DNA sequence. J Mol Biol. 1991 Jul 5; 220(1): 49–65. doi: 10.1016/0022-2836(91)90380-o.

15. Marcel V., Dichtel-Danjoy M.L., Sagne C., Hafsi H., Ma D., Ortiz-Cuaran S., Olivier M., Hall J., Mollereau B., Hainaut P., Bourdon J.C. Biological functions of p53 isoforms through evolution: lessons from animal and cellular models. Cell Death Differ. 2011; 18(12): 1815–24. doi: 10.1038/cdd.2011.120.

16. Yabas M., Elliott H., Hoyne G.F. The role of alternative splicing in the control of immune homeostasis and cellular differentiation. Int J Mol Sci. 2015 Dec 22; 17(1). pii: E3. doi: 10.3390/ijms17010003.

17. Diederichs S., Bartsch L., Berkman J.C., Fröse K., Heitmann J., Hoppe C., Iggena D., Jazmati D., Karschnia P., Linsenmeier M., Maulhardt T., Möhrmann L., Morstein J., Paffenholz S.V., Röpenack P., Rückert T., Sandig L., Schell M., Steinmann A., Voss G., Wasmuth J., Weinberger M.E., Wullenkord R. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. EMBO Mol Med. 2016 May 2; 8(5): 442–57. doi: 10.15252/emmm.201506055.

Поступила/Received 26.02.2019

Принята в печать/Accepted 15.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vena.81@mail.ru. SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6133-1780. Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Пospelova Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: выполнение секвенирования образцов, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Воевода Михаил Иванович: биоинформационный анализ полученных данных, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Пospelova Татьяна Ивановна: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Максимов Владимир Николаевич: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002. Работа получила поддержку гранта Президента РФ молодым ученым МД-2706.2019.7. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (Novosibirsk, Russia). E-mail: vena.81@mail.ru. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Mikhail I. Voevoda, MD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine –Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian

Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Tatiana I. Pospelova, MD, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Vladimir N. Maksimov, MD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena N. Voropaeva: sequencing of samples, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript.

Mikhail I. Voevoda: data bio-information analysis, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Tatiana I. Pospelova: concept development, study design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Vladimir N. Maksimov: review of publications, analysis and interpretation of data, writing of the manuscript, final approval of the manuscript.

Funding

The work was carried out within the framework of the Budget theme on the State task No. 0324-2018-0002. The work was supported by Grant of the President of the Russian Federation for young scientists MD-2706.2019.7. The work was carried out within the framework of the Budget theme on the State task No. 0324-2018- 0002.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Пайчадзе А.А., Болотина Л.В., Карпенко Е.Ю., Устинова Т.В., Корниецкая А.Л., Каприн А.Д., Феденко А.А. Эффективность таргетной терапии ALK-позитивных опухолей на примере использования препарата кризотиниб у больного распространенным раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 141–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-141-146.

For citation: Paichadze A.A., Bolotina L.V., Karpenko E.Y., Ustinova T.V., Kornietskaya A.L., Kaprin A.D., Fedenko A.A. Efficacy of target therapy with crizotinib in a patient with ALK-positive advanced gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 141–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-141-146.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ALK-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА КРИЗОТИНИБ У БОЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

**А.А. Пайчадзе, Л.В. Болотина, Е.Ю. Карпенко, Т.В. Устинова,
А.Л. Корниецкая, А.Д. Каприн, А.А. Феденко**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: paiann@mail.ru

Аннотация

Многие известные на данный момент молекулярные мишени характеризуются достаточной органной специфичностью, но могут быть выявлены в различных типах опухолей. Своевременное использование молекулярных методов диагностики позволит осуществить отбор пациентов, применение таргетной терапии у которых приведет к получению наилучшего результата в отношении контроля над заболеванием. **Описание клинического случая.** Пациенту, 38 лет, в декабре 2014 г. по поводу распространенного низкодифференцированного аденогенного рака антрального отдела желудка с диссеминацией по брюшине по витальным показаниям выполнена паллиативная субтотальная резекция желудка. В послеоперационном периоде проведены 18 курсов ПХТ по схеме XELOX с последующей ДЛТ на область ворот печени. В феврале 2017 г. выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия левого долевого протока, в мае 2017 г. в связи с развитиями картины стеноза – стентирование общего желчного протока. Через 3 мес диагностировано прогрессирование заболевания в виде билобарного метастатического поражения печени. Начата МХТ препаратом паклитаксел в еженедельном режиме. Через 3 мес после определения в опухоли перестройки ALK консилиумом врачей больному рекомендована терапия кризотинибом. Длительность лечения при удовлетворительной переносимости составила 8 мес. **Заключение.** Имеющийся на данный момент опыт применения препарата кризотиниб позволяет рассматривать его как эффективное средство в лечении ALK-позитивных опухолей.

Ключевые слова: химиотерапия, таргетная терапия, кризотиниб, генерализованный рак желудка.

EFFICACY OF TARGET THERAPY WITH CRIZOTINIB IN A PATIENT WITH ALK-POSITIVE ADVANCED GASTRIC CANCER

**A.A. Paichadze, L.V. Bolotina, E.Y. Karpenko, T.V. Ustinova,
A.L. Kornietskaya, A.D. Kaprin, A.A. Fedenko**

National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation,
Moscow, Russia
3, 2-nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: paiann@mail.ru

Abstract

Although many currently known molecular targets are characterized by organ specificity, they can be found in various types of tumors. Molecular diagnostic techniques can be used to help select patients who are most likely to benefit from target therapy. **Case presentation.** We describe the case of a 38-year-old patient with advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. On December 11, 2014, the patient underwent palliative subtotal gastrectomy followed by 18 cycles of chemotherapy (XELOX) and radiotherapy. On February 2, 2017, percutaneous transhepatic cholangiostomy of the left lobe bile duct was performed. In May 2017, the stent was inserted into the common bile duct due to bile duct stenosis. Three months later, disease progression (multiple liver metastases) occurred, and chemotherapy with paclitaxel was given in a weekly schedule. Therapy with crizotinib was administered 3 months after determining the ALK mutation. The duration of treatment was 8 months with satisfactory tolerability. **Conclusion.** Target therapy with crizotinib seems to be an effective treatment for ALK-positive tumors.

Key words: chemotherapy, target therapy, crizotinib, advanced gastric cancer.

Введение

Все клинические испытания, проводимые в онкологии, подразумевают набор пациентов со злокачественными новообразованиями определённой локализации и/или гистологического строения. Углубление представлений о биологии опухолей послужило основанием для пересмотра подходов к планированию будущих клинических исследований: от анатомической локализации, распространения и морфологической структуры к использованию молекулярно-генетических факторов, против которых и должно быть направлено лечение. Надо отметить, что большинство известных на данный момент молекулярных мишеней характеризуется достаточной органной специфичностью, но могут быть представлены и в различных типах опухолей. При этом инициация клинического протокола для каждой отдельной нозологии представляется практически невыполнимой задачей. В 2015 г. Hуman et al. опубликовали результаты исследования, которое включало пациентов с различными злокачественными новообразованиями на основе единственного критерия – наличия активирующей мутации в гене BRAF [1]. Для таких исследований недавно появился новый термин: «basket trials» («корзинное исследование»). В данной работе на достаточно репрезентативном материале (n=122) была показана эффективность препарата вемурафениб при карциномах легкого, а также у пациентов с гистиоцитозом клеток Лангерганса или болезнью Erdheim-Chester. В том же 2015 г. стали доступными сведения наших российских коллег об эффективности вемурафениба в отношении BRAF-мутированной светлоклеточной саркомы [2].

В 1990-х гг. XX века у пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой был выделен химерный белок, образованный в результате слияния киназы анапластической лимфомы (ALK) и нуклеофосмина (NPM) [3–6]. В последующем были выявлены различные хромосомные транслокации, ведущие к слиянию ALK с различными генами и активации ALK при других злокачественных

новообразованиях: раке молочной железы, плоскоклеточном раке пищевода, колоректальном раке, диффузной В-клеточной лимфоме, нейробластоме, немелкоклеточном раке легкого, воспалительных миофибробластических опухолях [7–11]. Было доказано, что активированная тирозинкиназа ALK запускает передачу сигналов через определенные сигнальные пути, наиболее значимыми и хорошо изученными из которых являются Ras-ERK и PI3K-Akt. Таким образом, ALK-опосредованная передача сигналов может играть ключевую роль в развитии и прогрессировании заболевания независимо от первичной локализации [12]. К методам обнаружения мутаций гена ALK относят иммуногистохимическое исследование (ИГХ), полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH). В клинических исследованиях чаще всего используют одобренный FDA метод FISH. При патоморфологическом исследовании тканей, удаленных во время оперативного вмешательства, широко применяется ИГХ.

В 2007 г. был создан таблетированный селективный ингибитор рецепторных тирозинкиназ с-Met и ALK, конкурентно связывающий АТФ – кризотиниб (Ксалкори®). Данный препарат рекомендовал себя как высокоэффективное средство, позволяющее достичь наступления быстрого ответа на лечение, характеризующегося значимой продолжительностью. Кризотиниб обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были гастроинтестинальная токсичность и нарушение зрения, представленные проходящими расстройствами адаптации к свету, мерцанием в глазах, вспышками света и т. д. Прекращение лечения вследствие развития неблагоприятного явления наблюдается редко, даже при длительном приеме препарата. Кроме того, на фоне приема кризотиниба пациенты отмечают быстрое облегчение симптомов заболевания, что непосредственно отражается на качестве жизни.

Опыт применения препарата кризотиниб позволяет рассматривать его как эффективное средство в терапии ALK-позитивных опухолей. Важно своевременно использовать молекулярные методы диагностики, направленные на отбор пациентов, у которых применение таргетной терапии позволит получить максимальный выигрыш в контроле над болезнью. В отечественной литературе по «basket trials» существует довольно ограниченное число публикаций. Надеемся, что наше клиническое наблюдение поможет широкому кругу практикующих онкологов выбирать оптимальную схему диагностических и лечебных мероприятий в каждом индивидуальном случае.

Клинический случай

Больной Ф., 1981 г.р. в июле 2018 г. обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, боли ноющего характера в правом подреберье, плохой сон. Из анамнеза известно, что в декабре 2014 г. с клиникой высокой острой кишечной непроходимости

госпитализирован в хирургический стационар районной больницы. В ходе комплексного обследования диагностирован распространенный рак антрального отдела желудка с переходом на двенадцатиперстную кишку, метастазами по брюшине, покрывающей печечно-двенадцатиперстную связку и поджелудочную железу. Опухолевый процесс носил осложненный характер течения в виде декомпенсированного стеноза и кровотечения из опухоли, что потребовало выполнения пациенту оперативного вмешательства в объеме палиативной субтотальной резекции желудка. При плановом морфологическом исследовании: низкодифференцированная аденокарцинома, инфильтрирующая все слои стенки органа, с метастазами в 3 из 12 исследованных регионарных лимфатических узлов, микрометастазами в лимфоузлы печечно-двенадцатиперстной связки. В послеоперационном периоде больному были проведены 18 курсов ПХТ по схеме XELOX с последующей ДЛТ на область ворот печени. По окончании комбинированного лечения с явлениями желтухи больной госпита-

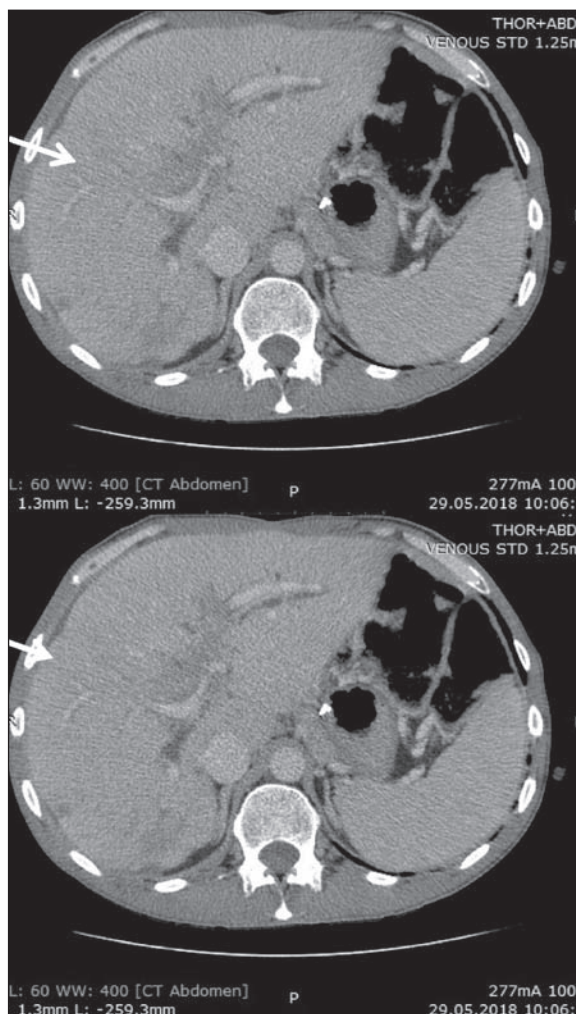


Рис. 1. СКТ органов брюшной полости до начала таргетной терапии

Fig. 1. SKT of the abdominal organs before the start of targeted therapy

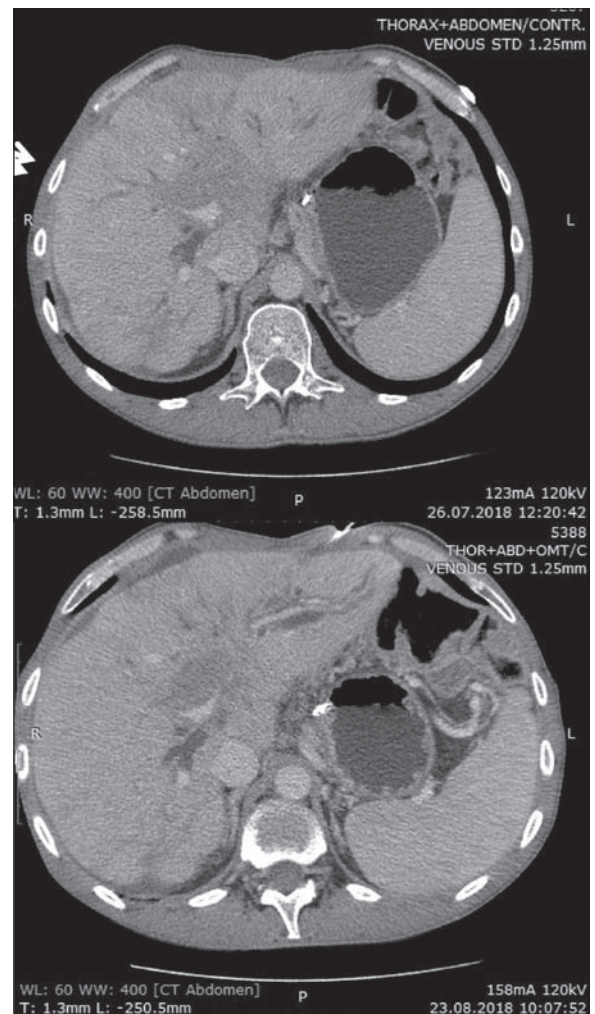


Рис. 2. СКТ органов брюшной полости через 1 и 2 мес после таргетной терапии

Fig. 2. CT of the abdominal organs one and two months after the start of targeted therapy

лизирован в отделение абдоминальной онкологии онкодиспансера по месту жительства. В феврале 2017 г. выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия левого долевого протока, а в мае 2017 г. в связи с развитиями картины стеноза – стентирование общего желчного протока. При контрольном обследовании в августе 2017 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде билобарного метастатического поражения печени. После чрескожного чреспеченочного наложения холангиостомы в сентябре 2017 г. пациенту начата монокимиотерапия препаратом паклитаксел в еженедельном режиме. Данное лечение реализовано больному с марта по май 2018 г. Пациент изъявил желание провести полногеномное молекулярно-генетическое тестирование в рамках программы *OncoDNA*, которое выявило наличие в опухоли перестройки *ALK*. Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения обратился в МНИОИ. Тактика ведения пациента была обсуждена на консилиуме. Рекомендовано проведение лекарственной терапии препаратом кризотиниб в дозе 250 мг два раза в день *per os* до прогрессирования или развития клинически значимой неконтролируемой токсичности.

В июне 2018 г. начата рекомендованная таргетная терапия. К моменту проведения контрольного обследования (через 8 нед) пациента перестали беспокоить жалобы на боли тянущего характера в правом подреберье, нормализовался сон. При контрольной СКТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием в августе 2018 г. отмечена стабилизация течения опухолевого процесса (рис. 1, 2). Лечение не сопровождалось развитием клинически значимых токсических реакций. Терапия кризотинибом была продолжена. Длительность лечения при удовлетворительной переносимости составила 8 мес. В последующем у пациента развилась картина прогрессирования заболевания в виде увеличения количества метастатических очагов в печени. В настоящее время больной получает лекарственное лечение препаратом рамуцирумаб. Наблюдение за пациентом продолжается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAFV600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20; 373(8): 726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
- Protchenko S.A., Semionova A.I., Komarov Y.I., Aleksakhina S.N., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. BRAF-mutated clear cell sarcoma is sensitive to vemurafenib treatment. *Invest New Drugs*. 2015 Oct; 33(5): 1136–43. doi: 10.1007/s10637-015-0280-0.
- Shiota M., Mori S. The clinicopathological features of anaplastic large cell lymphomas expressing p80NPM/ALK. *Leuk Lymphoma*. 1996; 23: 25–32. doi: 10.3109/10428199609054798.
- Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., Look A.T. Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994; 263: 1281–4. doi: 10.1126/science.8122112.

Заклучение

Следует отметить, что в литературе нет однозначных данных о частоте мутации *ALK* при раке желудка. В зарубежных публикациях имеется работа китайских ученых, которые в 2013 г. провели поиск *ROS1* мутации у больных распространенной аденокарциномой желудка, которая была обнаружена у 3 из 23 пациентов [13]. В отношении возможности применения кризотиниба при местнораспространенном нерезектабельном и генерализованном раке желудка известны 2 клинических исследования. В первом клиническом исследовании II фазы, набор в которое был открыт 15 мая 2014 г., проведена оценка эффективности терапии препаратом кризотиниб у больных распространенным с-MET-позитивным раком желудка, имеющих прогрессирование на двух линиях предшествующей терапии [14]. Авторы предполагают, что амплификация протоонкогена *MET* при кардиоэзофагеальном раке может представлять собой маркер для таргетной терапии и чаще всего ассоциирована с диффузным типом опухоли. При этом из 489 пациентов, включенных в исследование, 10 (2 %) имели *MET*-амплификацию. Анализ выживаемости показал существенно более короткую медиану выживаемости в группе больных распространенным с-MET-позитивным раком желудка, у которых медиана выживаемости составила 7,1 мес ($p < 0,001$) против 16,2 мес у пациентов без генетических изменений. Во втором нерандомизированном исследовании II фазы, стартовавшем 8 августа 2018 г., планируется оценить эффективность кризотиниба у 29 больных распространенным диффузным раком желудка, ранее получавших минимум одну и максимум три линии терапии. В основе инициации исследования лежит понимание роли гиперметилирования промотора *CDH1* в канцерогенезе малодифференцированного диффузного рака желудка [15]. Лабораторные работы, проведенные в Институте исследований рака (Institute of Cancer Research), показали, что мутации в гене *CDH1*, обнаруженные в клетках рака молочной железы, предстательной железы и диффузного рака желудка, вероятно, могут стать новой мишенью для препарата кризотиниб.

- Bischof D., Pulford K., Mason D.Y., Morris S.W. Role of the nucleophosmin (NPM) portion of the non-Hodgkin's lymphoma-associated NPM-anaplastic lymphoma kinase fusion protein in oncogenesis. *Mol Cell Biol*. 1997; 17: 2312–25. doi: 10.1128/mcb.17.4.2312.

- Shiota M., Nakamura S., Ichinohasama R., Abe M., Akagi T., Takeshita M., Mori N., Fujimoto J., Miyauchi J., Mikata A., Nanba K., Takami T., Yamabe H., Takano Y., Izumo T., Nagatani T., Mohri N., Nasu K., Satoh H., Katano H., Fujimoto J., Yamamoto T., Mori S. Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. *Blood*. 1995; 86: 1954–60.

- Mossé Y.P., Laudenslager M., Longo L., Cole K.A., Wood A., Attiyeh E.F., Laquaglia M.J., Sennett R., Lynch J.E., Perri P., Laureys G., Speleman F., Kim C., Hou C., Hakonarson H., Torkamani A., Schork N.J., Brodeur G.M., Tonini G.P., Rappaport E., Devoto M., Maris J.M. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008 Oct 16; 455(7215): 930–5. doi: 10.1038/nature07261.

- Pulford K., Morris S.W., Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol* 2004; 199: 330–58. doi: 10.1002/jcp.10472.

9. Palmer R.H., Verneris E., Grabbe C., Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signaling in development and disease. *Biochem J*. 2009; 420: 345–61. DOI: 10.1042/BJ20090387.
10. George R.E., Sanda T., Hanna M., Fröhling S., Luther W.2nd, Zhang J., Ahn Y., Zhou W., London W.B., McGrady P., Xue L., Zozulya S., Gregor V.E., Webb T.R., Gray N.S., Gilliland D.G., Diller L., Greulich H., Morris S.W., Meyerson M., Look A.T. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature*. 2008 Oct 16; 455(7215): 975–8. doi: 10.1038/nature07397.
11. Lin E., Li L., Guan Y., Soriano R., Rivers C.S., Mohan S., Pandita A., Tang J., Modrusan Z. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. *Mol Cancer Res*. 2009 Sep; 7(9): 1466–76. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0522.
12. Chiarle R., Voena C., Ambrogio C., Piva R., Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: 11–23. doi: 10.1038/nrc2291.
13. Lee J., Lee S.E., Kang S.Y., Do I.G., Lee S., Ha S.Y., Cho J., Kang W.K., Jang J., Ou S.H., Kim K.M. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2013 May; 119(9): 1627–35. doi: 10.1002/cncr.27967.
14. Peng Z., Li Z., Gao J., Lu M., Gong J., Tang E.T., Oliner K.S., Hei Y.J., Zhou H., Shen L. Tumor MET Expression and Gene Amplification in Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015 Nov; 14(11): 2634–41. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0108.
15. Graziano F., Humar B., Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol*. 2003 Dec; 14(12): 1705–13. doi: 10.1093/annonc/mdg486.

Поступила/Received 17.05.2019
Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пайчадзе Анна Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: paiann@mail.ru. SPIN-код: 7492-2030. Author ID (РИНЦ): 936943.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. AuthorID (РИНЦ): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Карпенко Елена Юрьевна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3196-4925. AuthorID (РИНЦ): 951260.

Устинова Татьяна Васильевна, врач отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3638-0120. AuthorID (РИНЦ): 951518.

Корницкая Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2651-7158. AuthorID (РИНЦ): 951395.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, (г. Москва, Россия). E-mail: kaprin@mail.ru. SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. AuthorID (РИНЦ): 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пайчадзе Анна Александровна: разработка концепции и дизайна работы; сбор, анализ и интерпретация данных для работы, составление черновика рукописи.

Болотина Лариса Владимировна: клиническая работа с пациентом, составление проекта работы, его критическая доработка по важному интеллектуальному содержанию.

Карпенко Елена Юрьевна: клиническая работа с пациентом, разработка структуры обзора, обзор публикаций по теме статьи.

Устинова Татьяна Васильевна: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, статистический анализ материала, интерпретация результатов статистического анализа.

Корницкая Анна Леонидовна: научное редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала, получение данных для анализа.

Каприн Андрей Дмитриевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; окончательное утверждение версии, подлежащей опубликованию.

Феденко Александр Александрович: разработка концепции лечебного подхода, общее руководство подготовки клинического случая.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Paichadze, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: paiann@mail.ru.

Larissa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Elena Y. Karpenko, MD, Junior Researcher, Department of Chemotherapy, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia)

Tatyana V. Ustinova, MD, Medical Oncologist, Chemotherapy Department, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia)

Anna L. Kornietskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia)

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

Alexander A. Fedenko, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, National Research Medical Radiological Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna A. Paichadze: development of the concept and design of the study; data collection, analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

Larissa V. Bolotina: clinical work with the patient, drafting of the work, its critical revision important intellectual content.

Elena Y. Karpenko: clinical work with the patient, development of the review structure, review of publications on the topic of the article.

Tatyana V. Ustinova: collection of material, search and analysis of literature sources, data statistical analysis, interpretation of statistical analysis results.

Anna L. Kornietskaya: scientific editing of the article, preparation of illustrative material, data analysis.

Andrey D. Kaprin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content; final approval of the version to be published.

Alexander A. Fedenko: development of the concept of therapeutic approach, General guidelines for the preparation of a clinical case.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.