

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 27.04.2020 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 19,0; усл. печ. л. 17,7; уч.-изд. л. 19,2.

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, № 2 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: 27.04.2020
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, № 2 2020

Editor-in-Chief :

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

Associate Editors:

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

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

Executive Editors:

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

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

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

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

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

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

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

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шорилов М.А., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю., Лаптева М.Г., Решетаров И.Д., Мороз Е.А., Кукушкин А.В., Вирике Э.Р., Долгушин Б.И.</i> Тип конfluence желчных протоков: неочевидный предрасполагающий фактор развития гильозной холангиокарциномы?	5
<i>Шумилина Н.Ю., Вязьмин В.В., Евдокимова Е.Ю., Дашанов Д.О., Чанчикова Н.Г., Зуков Р.А.</i> Клинико-морфологические и лабораторные предикторы скитиграфического феномена «superscan» при раке предстательной железы	17
<i>Афонин Г.В., Гулидов И.А., Рагулин Ю.А., Бекетов Е.Е., Гамаюнов С.В., Жариков А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гиподифракционирования больным раком молочной железы I–IIIА стадии	25
<i>Великая В.В., Балацкая Л.Н., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Егорова М.Ю.</i> Качество жизни больных местнораспространенным раком молочной железы после комплексного лечения с применением нейтронной терапии	34
<i>Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н.</i> Клиническая значимость Р16-позитивного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орофарингеальной плоскоклеточной карциномой. (на англ. языке)	41

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Тутанов О.С., Бакакина Ю.С., Проскура К.В., Григорьева А.Е., Сяхович В.Э., Беляев С.А., Рябчикова Е.И., Центалович Ю.П., Лактионов П.П., Тамкович С.Н.</i> Поиск протеомных маркеров рака молочной железы в составе суммарных экзосом крови	49
<i>Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костянюк М.В., Вафин И.А.</i> Влияние анти-антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы	62
<i>Кит С.О., Максимов Р.А., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Карнаухов Н.С., Непомнящая Е.М., Миндарь М.В., Ткачев С.Ю., Колесников Е.Н.</i> Создание пациентоподобной модели рака пищевода на иммунодефицитных мышцах	70
<i>Лопатина К.А., Крылова С.Г., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Кулагина Д.А., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Сысолятин С.В.</i> Новый анальгетик на основе гексаазаизовюрцитана: возможность использования в онкологической практике	76
<i>Бакина О.В., Сваровская Н.В., Миллер А.А., Ложкомоев А.С., Августиневич А.В., Добродеев А.Ю., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г.</i> Синергетический эффект противоопухолевой активности доксорубина и бикомпонентных наноструктур на основе оксида алюминия	82

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Илуридзе Г.Д., Бухаров А.В., Карпенко В.Ю., Державин В.А.</i> Результаты модульного эндопротезирования параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава	90
<i>Мерзликин Н.В., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Сотников А.А., Парамонова Л.М., Нороева Т.А., Марьяна М.Е., Грищенко М.Ю., Саруева А.П., Навасардян В.Г.</i> Топографо-анатомическое и клиническое обоснование использования доступа Мерзликина–Парамоновой при операциях на печени	100

ОБЗОРЫ

<i>Юнусова Н.В., Федоров А.А., Старцева Ж.А., Уеон J.H.</i> Абскопальный эффект радиотерапии и гипертермии: роль внеклеточных везикул. (на англ. языке)	108
<i>Гамеева Е.В., Хороненко В.Э., Шеметова М.М.</i> Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему	116
<i>Беляев В.С., Дыхно Ю.А., Несытых А.А.</i> Пластика тазового дна после экстрапелвической брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки: обзор литературы	125

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Гамаюнов С.В., Винокурова Д.А.</i> Влияние степени лечебного патоморфоза первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной химиолучевой терапии на показатели выживаемости больных раком желудка (два клинических наблюдения и обзор литературы)	132
<i>Васильев Н.В., Маркович В.А., Фролова И.Г., Ермоленко Р.В., Мальцева А.А., Ковалев О.И., Лютикова П.О.</i> Полинеоплазия, ассоциированная с GIST: обзор литературы и редкий случай из практики	140
<i>Рябов А.Б., Пикин О.В., Абу-Хайдар О.Б.</i> Злокачественный вариант солитарной фиброзной опухоли плевры в сочетании со стойкой гипогликемией: клиническое наблюдение	147

Памяти Владимира Петровича Харченко	153
---	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Frantsev D.Yu., Lapteva M.G., Reshetarov I.D., Moroz E.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Variations of bile duct confluence: uncommon risk factor for hilar cholangiocarcinoma?	5
Shumilina N.Yu., Vyazmin V.V., Evdokimova E.Yu., Dashanov D.O., Chanchikova N.G., Zukov R.A. Clinical-morphological and laboratory predictors of «superscan» scintigraphy phenomenon in prostate cancer	17
Afonin G.V., Gulidov I.A., Ragulin Y.A., Beketov E.E., Gamayunov S.V., Zharikov A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of safety of postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy for patients with stage I–IIIa breast cancer	25
Velikaya V.V., Balatskaya L.N., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Egorova M.Y. Quality of life of patients with locally advanced breast cancer after neutron therapy	34
Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. Clinical significance of P16-positive status and high index of proliferative activity in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma	41

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Tutanov O.S., Bakakina Y.S., Proskura K.V., Grigoryeva A.E., Syakhovich V.E., Beliaev S.A., Ryabchikova E.I., Tsentulovich Y.P., Laktionov P.P., Tamkovich S.N. Search for breast cancer proteomic markers in total blood exosomes	49
Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Magarill Y.A., Gordeeva L.A., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Effect of anti-antibodies to estradiol and progesterone on the concentration of hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients	62
Kit S.O., Maksimov R.A., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Karnaukhov N.S., Nepomnyashchaya E.M., Mindar M.V., Tkachev S.Yu., Kolesnikov E.N. Creation of a patient-like model of esophageal cancer in immunodeficient mice	70
Lopatina K.A., Krylova S.G., Safonova E.A., Zueva E.P., Kulagina D.A., Churin A.A., Fomina T.I., Sysolyatin S.V. A new analgesic agent based on hexaazaisowurztan: feasibility of using in managing patients with cancer	76
Bakina O.V., Svarovskaya N.V., Miller A.A., Lozhkomoev A.S., Avgustinovich A.V., Dobrodeev A.Yu., Spirina L.V., Afanasyev S.G. Synergistic effect of antitumor activity of doxorubicin and bicomponent nanostructures based on aluminum oxide	82

PRACTICE OF ONCOLOGY

Iluridze G.D., Bucharov A.V., Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A. Results of modular endoprosthetic reconstruction of periacetabular bone defects in patients with tumors of the acetabulum and hip joint	90
Merzlikin N.V., Petrov L.Y., Tskhai V.F., Sotnikov A.A., Paramonova L.M., Noroeva T.A., Maryina M.E., Grishchenko M.Y., Sarueva A.P., Navasardyan V.G. Topographical-anatomical and clinical aspects of the assessment of Merzlikin–Paramonova’s approach to liver surgeries	100

REVIEWS

Yunusova N.V., Fedorov A.A., Startseva Zh.A., Yeon J.H. Abscopal effect of radiotherapy and hyperthermia: role of exosomes	108
Gameeva E.V., Khoronenko V.E., Shemetova M.M. Nutritional insufficiency and therapy for cancer patients. Modern view on the problem	116
Belyaev V.S., Dykhno Y.A., Nesytyh A.A. Pelvic floor reconstruction after extralevator abdominoperineal excision of the rectum: a literature review	125

CASE REPORTS

Skoropad V.Yu., Kudriavtsev D.D., Titova L.N., Agababjan T.A., Zhavoronkova E.S., Gamayunov S.V., Vinokurova D.A. Impact of the histological regression grade of the primary tumor and regional lymph nodes after neoadjuvant chemoradiotherapy on survival of patients with gastric cancer: two case reports	132
Vasilyev N.V., Markovich V.A., Frolova I.G., Ermolenko R.V., Maltseva A.A., Kovalev O.I., Lyutikova P.O. Polyneoplasia associated with gastrointestinal stromal tumor: literature review and case report	140
Ryabov A.B., Pikin O.V., Abu-Khaidar O.B. Solitary fibrous malignant tumor of the pleura with associated hypoglycemia: a case report	147

In memory of V.P. Harchenko	153
-----------------------------------	-----

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-5-16

УДК: 616.361-002-006.6-036

Для цитирования: Шориков М.А., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю., Лаптева М.Г., Решетаров И.Д., Мороз Е.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Тип конfluence желчных протоков: неочевидный предрасполагающий фактор развития гиллюсной холангиокарциномы? Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-5-16.

For citation: Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Frantsev D.Yu., Lapteva M.G., Reshetarov I.D., Moroz E.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Variations of bile duct confluence: uncommon risk factor for hilar cholangiocarcinoma? Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 5–16. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-5-16.

ТИП КОНФЛЮЕНСА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ: НЕОЧЕВИДНЫЙ ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ?

М.А. Шориков, О.Н. Сергеева, Д.Ю. Францев, М.Г. Лаптева,
И.Д. Решетаров, Е.А. Мороз, А.В. Кукушкин, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: mshorikov@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – сравнить распространенность различных вариантов слияния желчных протоков у больных гиллюсной холангиокарциномой и пациентов без билиарной патологии. **Материал и методы.** В исследование было включено 203 больных с опухолью Клацкина (основная группа) и 191 пациент без билиарной патологии (контрольная группа). Всем больным была проведена МРТ брюшной полости с МР-холангиопанкреатографией (МРХПГ). Кроме того, 141 больному гиллюсной холангиокарциномой была выполнена прямая холангиография. Конфлюенсы желчных протоков типировались по классификации Накамура. **Результаты.** В основной группе конфлюенсы I, II, III, IV и V типов по Накамура встречались в 27,6; 22,2; 1,5; 36,0 и 2,4 % случаев соответственно; в 10,3 % наблюдений типировать конфлюенс не удалось. В контрольной группе распределение типов конфлюенса желчных протоков в целом соответствовало общепопуляционному: I, II, III, IV и V типы были выявлены у 75,0; 9,3; 0,5; 14,2 и 1,0 % больных соответственно. Различия между группами были значимыми ($p < 0,001$). Предложены статистическая и гидродинамическая модели конфлюенсов, объясняющие более высокую частоту развития гиллюсной холангиокарциномы при нестандартных типах слияния желчных протоков. **Заключение.** Частота встречаемости нетипичных конфлюенсов желчных протоков у больных опухолью Клацкина значительно превышает таковую у больных без билиарной патологии, что может быть обусловлено повышенным внутривнутрипротоковым давлением и большей площадью стенок.

Ключевые слова: опухоль Клацкина, холангиокарцинома, аденокарцинома желчных протоков, МРТ, МРХПГ, рентгенконтрастная холангиография, конфлюенс желчных протоков, анатомия печени, анатомия желчного дерева.

VARIATIONS OF BILE DUCT CONFLUENCE: UNCOMMON RISK FACTOR FOR HILAR CHOLANGIOCARCINOMA?

M.A. Shorikov, O.N. Sergeeva, D.Yu. Frantsev, M.G. Lapteva, I.D. Reshetarov,
E.A. Moroz, A.V. Kukushkin, E.R. Virshke, B.I. Dolgushin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

 Шориков Максим Андреевич, mshorikov@gmail.com

Abstract

The purpose of the study was to assess the frequency of bile duct confluence variations in patients with hilar cholangiocarcinoma and in patients with no biliary lesions. **Material and Methods.** The study included 203 patients with Klatskin tumor (study group) and 191 patients having no bile duct lesions (control group). All patients underwent abdominal MRI including MR-cholangiopancreatography. In addition, 141 patients from the study group underwent percutaneous transhepatic cholangiography. Anatomic variations of the bile duct confluence were based on Nakamura classification. **Results.** In the study group, type I, II, III, IV and V confluences were detected in 27.6 %, 22.2 %, 1.5 %, 36.0 % and 2.4 % of cases, respectively. In the control group, the frequencies of each type of the bile duct confluence were as follows: type I in 75.0 %, type II in 9.3 %, type III in 0.5 %, type IV in 14.2 % and type V in 1.0 %. Differences between groups were statistically significant ($p < 0.001$). Statistical and hydrodynamic bile duct confluence models that could explain the differences between the groups were proposed. **Conclusion.** The frequency of uncommon bile duct confluences in patients with Klatskin tumor was significantly higher than that observed in patients having no biliary lesions; it might be due to a larger area of bile ducts in non-first confluence types or higher endobiliary pressure.

Key words: Klatskin tumor, cholangiocarcinoma, biliary adenocarcinoma, MRI, MRCP, x-ray contrast cholangiography, biliary confluence, liver anatomy, biliary anatomy.

Введение

Гиллюсная холангиокарцинома неразрывно связана с именами двух исследователей – Джеральда Клацкина, подробно описавшего ее в 1965 г. на основании серии из 13 наблюдений, и Анри Бисмута, предложившего свою классификацию распространенности поражения желчных протоков 10 годами позже [1, 2]. Типирование опухолей Клацкина по Бисмуту за прошедшие с того времени четыре десятилетия настолько прочно вошло в хирургическую практику, что уже никому не приходило в голову усомниться в его анатомической обоснованности.

Появление мало- и неинвазивных методов прижизненной визуализации желчного дерева – эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) – существенно изменило представления о билиарной системе в норме и патологии [3, 4]. Прежде всего, это касалось вариантной анатомии, поскольку развивающиеся быстрыми темпами интервенционная радиология, резекционная и трансплантационная хирургия печени создавали потребность в индивидуализированной оценке желчных протоков для предоперационного планирования [5]. Сорокалетняя пауза, возникшая в анатомических исследованиях билиарной системы после работ Клода Куино [6], была прервана серией публикаций конца XX – начала XXI века [3, 5, 7–9], предлагавших различные типологические схемы ветвления желчного дерева. Несмотря на некоторые различия этих схем, все они совпадали в том, что основным типом конfluence желчных протоков, наблюдающимся в 57–66 % случаев, является слияние правого и левого долевого протоков в общий печеночный проток. Из подобных представлений исходил и Анри Бисмут, выделяя в своей классификации в отдельные подтипы IIIa и IIIb распространение опухолевой инфильтрации на правый и левый долевые протоки соответственно.

С тех пор, как хирурги-гепатологи передали билиарную декомпрессию интервенционным радиологам и эндоскопистам, именно эти специалисты видят максимально широкий спектр гиллюсных холангиокарцином, включающий в себя 19–31 % резектабельных и 69–81 % нерезектабельных случаев [10–12]. У авторов настоящей работы, имеющих большой опыт планирования и проведения чрескожной чреспеченочной холангиостомии, сложилось впечатление, что типичный вариант конfluence, на котором базируется классификация Бисмута, встречается у этой категории больных существенно реже, чем в общей популяции. Однако мы не исключали влияния субъективного фактора на формирование подобных представлений: больные с нетипичными конfluence требуют установки большего числа холангиостомических дренажей, обладают «неудобными» с точки зрения рентгенохирургической техники углами слияния желчных протоков, а также чаще сталкиваются с проблемой частичной или полной миграции дренажей; это делает их «запоминающимися».

Целью исследования стала оценка распространенности вариантов слияния желчных протоков у больных опухолью Клацкина в сравнении с таковой у пациентов без билиарной патологии по данным МРТ с МРХПГ и прямой холангиографии.

Материал и методы

Первично из госпитальной информационной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ было отобрано 7513 записей, сделанных в период 1987–2018 гг., о пациентах с диагнозами рак внепеченочного желчного протока (C24.0, 618 записей), злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей (C24, 203 записи), поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C24.8, 22 записи), поражение желчных путей неуточненное (C24.9, 618 записей), злокачественное новообразование

печени и внутрипеченочных желчных протоков (С22, 5955 записей) и рак внутрипеченочного желчного протока (С22.1, 97 записей).

После удаления неуникальных записей был проведен отбор больных по следующим критериям: диагноз «аденокарцинома желчного протока» в соответствии с данными выписки и/или патоморфологического исследования; локализация опухоли в области конfluence желчных протоков; наличие МРТ-исследования, включающего в себя МРХПГ; отсутствие операций на печени и желчных протоках до МРТ-исследования, за исключением холецистэктомии. После отбора по указанным критериям осталось 203 больных (108 мужчин и 95 женщин, в возрасте 21–84 года, средний возраст – 57 лет), обследованных в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ в период 2003–18 гг.

В качестве контрольной группы был отобран 191 больной (100 мужчин и 91 женщина, в возрасте 17–81 год, средний возраст – 53 года), прошедшие МРТ-исследование брюшной полости с проведением МРХПГ в период 2014–18 гг. по поводу заболеваний, не сопровождающихся поражением желчного дерева, по поводу метастазов в печени – 114, без патологии брюшной полости (поиск метастазов) – 24, гепатоцеллюлярного рака – 12, кист/билиарных гамартмов печени – 12, лимфомы печени – 3, панкреатита/панкреонекроза – 3, аденоматоза печени – 2, образований передней брюшной стенки – 2, очаговых образований селезенки – 2, амебного абсцесса печени – 1, внутривенного лейомиоматоза – 1, гемангиомы печени – 1, гепатоцеллюлярной аденомы – 1, забрюшинной внеорганный опухоли – 1, кистозного образования

брюшной полости – 1, лекарственного гепатита – 1, нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы – 1, образования надпочечника – 1, образования большого сальника – 1, пенетрации кава-фильтра в головку поджелудочной железы – 1, первичной гемангиоэндотелиомы печени – 1, рака желудка – 1, рака мочеочника – 1, перитонеальных метастазов рака яичника – 1, фокальной узловой гиперплазии печени – 1, фокального гепатоза – 1 пациент.

Независимо 2 врачами-рентгенологами с опытом работы 5 и 10 лет производилась оценка типа конfluence по Накамура. Для оценки использовались данные МРХПГ, T2-взвешенных изображений (T2ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), нативные T1-ВИ и полученные после введения МР-контрастного средства (МРКС, 54 % больных в основной группе, 100 % больных в контрольной группе) и при наличии данные рентгенконтрастной холангиографии (141 пациент основной группы, в контрольной группе исследование не проводилось).

По Накамура существуют следующие анатомические варианты слияния правых секторальных желчных протоков (рис. 1):

- тип I: правый задний печеночный проток сливается с правым передним, образуя правый печеночный проток,
- тип II: правый задний печеночный проток сливается с правым передним и левым печеночным протоком,
- тип III: правый задний печеночный проток впадает в общий печеночный проток,
- тип IV: правый задний печеночный проток впадает в левый печеночный проток,

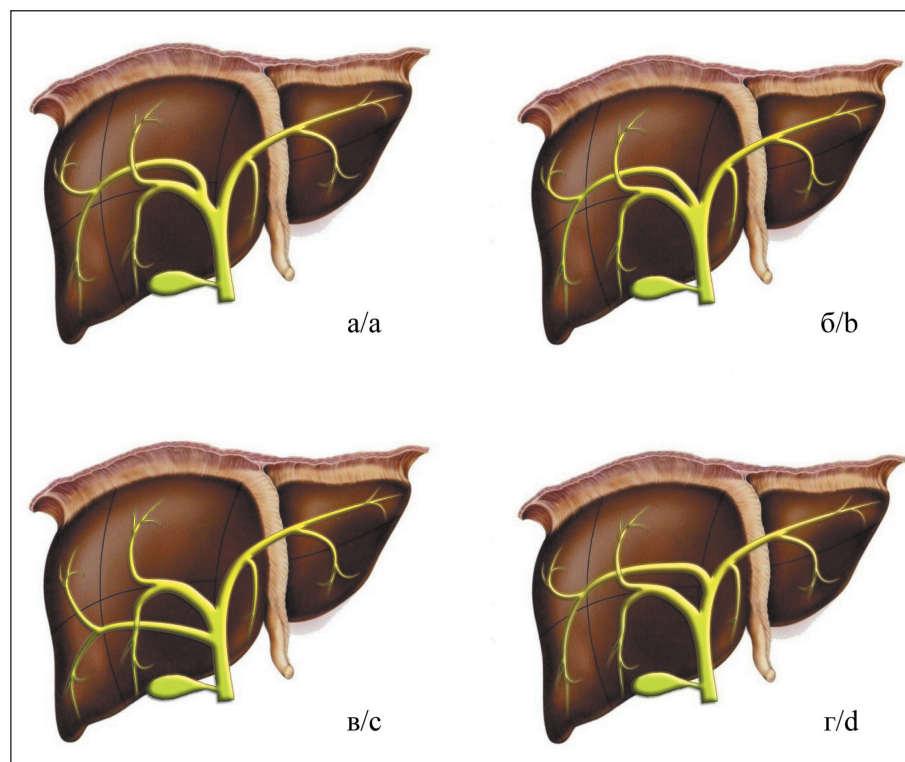


Рис. 1. Анатомические варианты слияния правых секторальных желчных протоков по Накамура: а) тип I: правый задний печеночный проток сливается с правым передним, образуя правый печеночный проток, б) тип II: правый задний печеночный проток сливается с правым передним и левым печеночным протоком, в) тип III: правый задний печеночный проток впадает в общий печеночный проток, г) тип IV: правый задний печеночный проток впадает в левый печеночный проток

Fig. 1. Anatomical variations in right sectoral bile ducts confluence according to Nakamura: a – type I: right posterior hepatic duct converges with right anterior hepatic duct, b – type II: right posterior hepatic duct converges with right anterior and left hepatic ducts, c – type III: right posterior hepatic duct converges with common hepatic duct, d – type IV: right posterior hepatic duct converges with left hepatic duct

– тип V: редкие варианты, отток от заднего сегмента представлен двумя протоками: один впадает в общий печеночный проток, второй – в область слияния правого переднего и левого печеночных протоков; или когда оба протока впадают в левый печеночный проток.

Оценка типа конfluence, как правило, предусматривала просмотр нескольких серий МРТ-изображений, МРХПГ и полипозиционных рентгенконтрастных холангиограмм. Представление такого материала в формате журнальной статьи затруднительно, поэтому иллюстрации в нашей работе состоят из наиболее информативных рентген- и МРТ-изображений, дополненных поясняющими схемами. Согласованность между врачами была оценена с помощью критерия Коэна по стандартной шкале [13]: <0 – нет согласованности; 0–0,2 – незначительная; 0,2–0,4 – слабая; 0,4–0,6 – удовлетворительная; 0,6–0,8 – хорошая; 0,8–1,0 – высокая.

Межгрупповые различия оценивались по критериям χ^2 и точному критерию Фишера, различия на уровне $p<0,05$ считались статистически достоверными.

Результаты

В основной группе тип конfluence не был определен из-за большой распространенности опухоли в 15 наблюдениях, сниженного качества исследования вследствие артефактов движения – в 4, тромбоза ветвей воротной вены с атрофией доли печени, затрудняющего визуализацию области слияния желчных протоков, – в 2 случаях. В контрольной группе тип конfluence был определен у всех пациентов. Левый долевого протока присутствовал у всех пациентов обеих групп.

При типировании конfluence по Накамура двумя рентгенологами критерий согласованности Коэна между ними составил 0,7 (хорошая согласованность) и 0,9 (высокая согласованность) для больных опухолью Клацкина и пациентов без билиарной патологии соответственно. Тем не

менее случаи разночтений до обработки данных окончательно разрешались путем нахождения консенсуса.

Наиболее часто в основной группе встречался IV тип конfluence (36 %), в контрольной – I тип конfluence (75 %). Более того, оказалось, что у больных опухолью Клацкина в целом преобладают варианты конfluence без формирования правого долевого протока: в основной группе II и IV типы отмечались в 22 % и 36 % случаев, в то время как в контрольной группе – в 9 % и 14 % наблюдений соответственно.

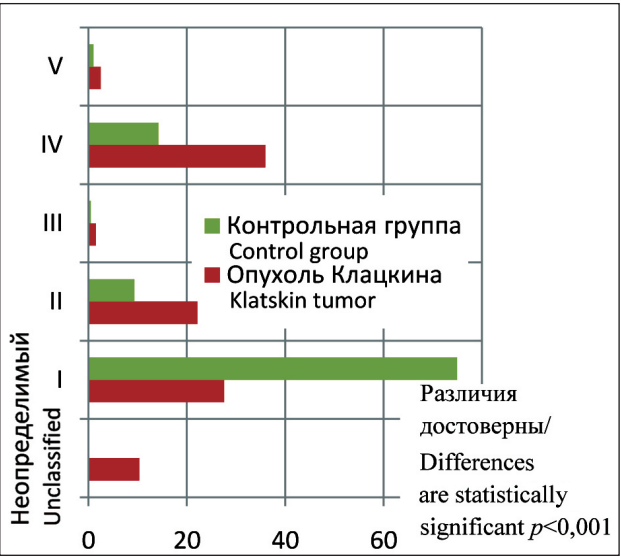


Рис. 2. Распределение типов конfluence в изучаемой и контрольной группах: по оси ординат показаны типы конfluence, по оси абсцисс – процент исследуемых с данным типом при 1 – опухоли Клацкина (обозначено красным), 2 – в контрольной группе (обозначено зеленым). Различия в количестве представленных 1, 2 и 4 типов конfluence достоверны ($p<0,0001$) с учетом неопределимых типов

Fig. 2. Confluence type distribution in study group and control group: y axis shows confluence types, x axis shows type percentages in 1 – Klatskin tumor patients (red), 2 – control group (green). Differences are statistically significant ($p<0.0001$) taking into account unclassified cases

Таблица/Table

Распределение типов конfluence в сравниваемых группах
Confluence types distribution in study group and control group

Тип конfluence/ Confluence type	Опухоль Клацкина/ Klatskin tumor	Контрольная группа/ Control group
Неопределимый/Indefinable	10,3 %	-
I	27,6 %	75,0 %
II	22,2 %	9,3 %
III	1,5 %	0,5 %
IV	36,0 %	14,2 %
V	2,4 %	1,0 %
Всего/Total	100,0 %	100,0 %
Достоверность различий между группами/ Significance of differences between the groups	p<0,001	

При анализе при помощи критериев χ^2 и точного критерия Фишера было установлено, что у больных гилусной холангиокарциномой распределение типов конфлюенса достоверно ($p < 0,0001$) отличается от такового у пациентов без билиарной патологии (таблица, рис. 2). Значимых различий между группами в количестве III и V типов не выявлено. Тем не менее в статистической тенденции III и V типы тоже преобладали у больных, страдающих опухолью Клацкина, по сравнению с контрольной группой: III тип в основной группе выявлен в 1,5 %, в контрольной – в 0,5 %, V тип – в 2,4 % и 1,0 % соответственно. Достоверного влияния на результат включение и исключение больных с неопределимым типом конфлюенса вследствие ранее перечисленных причин не оказало.

Обсуждение

Проводя исследование типов конфлюенса желчных протоков, мы сфокусировали свое внимание на правых секторальных протоках, что было обусловлено рядом факторов. Во-первых, даже в общепопуляционной выборке вариабельность протоков правой доли в значительной степени превышает таковую для левой: правый долевого проток не сформирован в 34–43 %, в то время как левый – менее чем в 1 % наблюдений [3]. По нашим данным, правый долевого проток отсутствовал у 69,2 % больных в основной и у 25 % в контрольной группе, а левый присутствовал у всех пациентов обеих групп. Во-вторых, при правосторонней гемигепатэктомии риски развития послеоперационной печеночной недостаточности значимо выше, чем при левосторонней, в связи с чем последняя предпочтительнее при билатеральном распространении; в такой ситуации вариант слияния правых секторальных протоков имеет важное практическое значение для формирования гепатикоеюноанастомоза [14]. Выбор классификации конфлюенсов по Накамура из большого числа предложенных типологических схем был обусловлен ее базированием на анатомии протоков правой доли печени, а также простотой и клинической значимостью.

Хирурги-гепатологи давно высказывали соображения, что количество опухолей Клацкина типов Бисмут IIIa и IV завышается из-за вариантной протоковой анатомии, однако не представляли себе, насколько часто это происходит [15–17]. Такая ситуация сложилась исторически, в связи с ограничениями технологий визуализации гилусной холангиокарциномы, применявшихся длительное время [18, 19]. Первым методом лучевой диагностики этого заболевания стала чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) [20], основанная на получении рентгеновских изображений желчных протоков, заполненных рентгенконтрастным веществом через установленный в желчные протоки катетер. Размеры и локализация дефектов наполнения протоков при контрастировании и легли в основу классификации Бисмута и Корлетта, предложенной в 1975 г. и используемой по сей день [1] (рис. 3):

- тип I: опухоль общего печеночного протока без инфильтрации конфлюенса правого и левого печеночных протоков;
- тип II: опухолевая обструкция конфлюенса правого и левого печеночных протоков;
- тип IIIa: инвазия конфлюенса и правого печеночного протока;
- тип IIIb: инвазия конфлюенса и левого печеночного протока;
- тип IV: опухолевое поражение обоих печеночных протоков.

Появившаяся в 1991 г. МРХПГ, будучи неинвазивной методикой, в значительной степени нивелировала диагностические риски, однако мало повлияла на диагностическую идеологию [21]: как и ЧЧХГ, МРХПГ оценивала контуры желчных протоков. Тем не менее по холангиографическим изображениям зачастую затруднительно бывает оценить тип конфлюенса при опухолях Клацкина; разобщение желчных протоков при стриктурах типов Bismuth IIIa и IV может быть неразличимым с отсутствием правого долевого протока как варианта анатомии [16]. Применение дополнительных типов МРТ-изображений, обладающих высоким тканевым

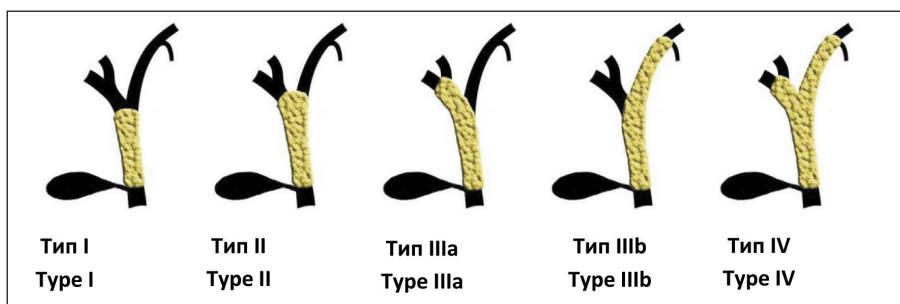


Рис. 3. Классификация Бисмута и Корлетта распространенности опухоли Клацкина. Тип I: опухоль общего печеночного протока без инфильтрации конфлюенса правого и левого печеночных протоков; тип II: опухолевая обструкция конфлюенса правого и левого печеночных протоков; тип IIIa: инвазия конфлюенса и правого печеночного протока; тип IIIb: инвазия конфлюенса и левого печеночного протока; тип IV: опухолевое поражение обоих печеночных протоков

Fig. 3. Bismuth and Corlette Klatskin classification of tumor extension. Type I: common bile duct tumor not involving right and left hepatic ducts confluence; type II: tumor obstruction of the right and left hepatic ducts confluence; type IIIa: tumor invasion of the confluence and the right hepatic duct; type IIIb: tumor invasion of the confluence and the left hepatic duct; type IV: tumor invasion of both hepatic ducts

контрастом [18, 19], в сочетании с МРХПГ предоставляет возможность отследить распространение инфильтративной муфты по ходу протока даже там, где его просвет уже не определяется, и, таким образом, упрощает типирование конфлюенса.

На рис. 4–7 приведены 4 варианта поражения проксимальных внепеченочных желчных протоков, по формальной холангиографической

картине укладывающихся в тип IV по классификации Бисмута, однако лишь один из них (рис. 4) действительно характеризуется распространением опухолевой инфильтрации с правого долевого протока на секторальные, прочие же представляют собой нетипичные для общепопуляционной выборки варианты слияния желчных протоков без формирования правого долевого протока.

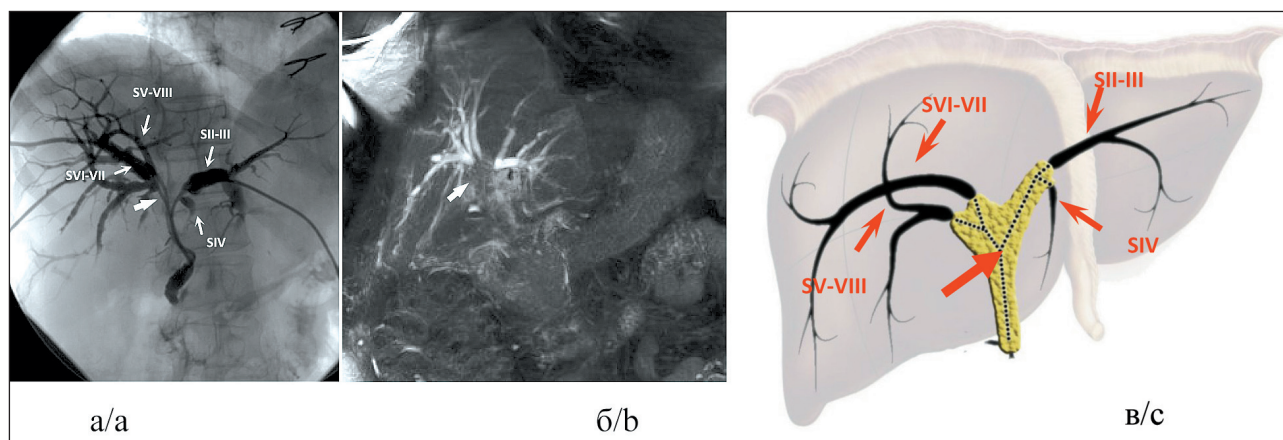


Рис. 4. Распространение опухолевой инфильтрации на секторальные протоки при I типе конфлюенса по Накамура (больная С., 64 лет):

а) рентгенконтрастная холангиограмма в прямой проекции; б) T2-взвешенное MPT-изображение с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной проекции, мультипланарная реконструкция; в) схема распространения опухолевой инфильтрации по билиарному дереву.

Секторальные протоки разобщены (отмечены тонкими стрелками и подписаны SII–III, SIV, SV–VIII и SVI–VII), через передний и задний правые, а также задний левый секторальные протоки установлены холангиостомические дренажи. Правый долевого проток анатомически выражен, замещен муфтообразным инфильтратом (толстая стрелка)

Fig. 4. Neoplastic growth extension to sectoral bile ducts in the first Nakamura confluence type (patient S., female 64 y.o.): a) direct cholangiography in frontal projection; b) T2-weighted MR-image fat saturated in coronal projection, multiplanar reconstruction; c) scheme of tumor extension along bile ducts. Sectoral ducts are disjointed (marked by thin arrows and annotated SII–III, SIV, SV–VIII and SVI–VII), drainages are set through anterior and posterior right and posterior left sectoral ducts. Right hepatic duct is present and totally infiltrated by neoplasia (thick arrow)

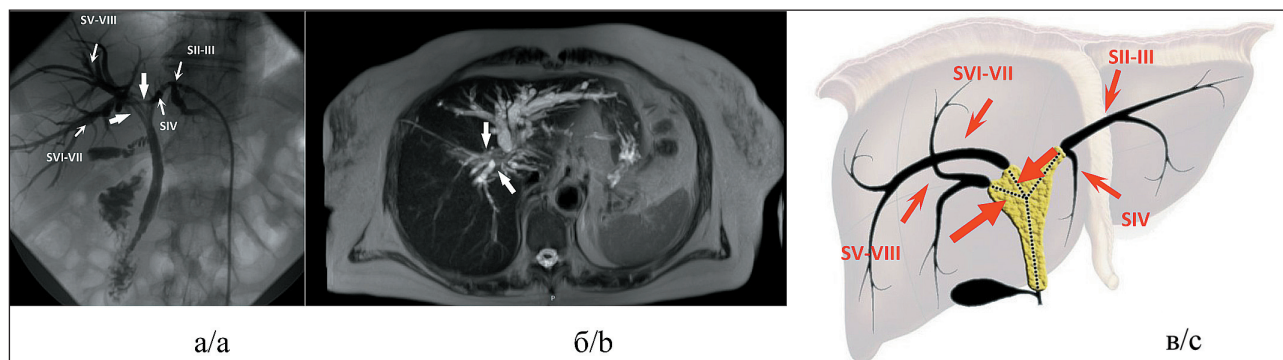


Рис. 5. Распространение опухолевой инфильтрации на секторальные протоки при II типе конфлюенса по Накамура (больная Г., 54 лет):

а) рентгенконтрастная холангиограмма в прямой проекции; б) T2-взвешенное MPT-изображение в аксиальной проекции, мультипланарная реконструкция; в) схема распространения опухолевой инфильтрации по билиарному дереву.

Секторальные протоки разобщены (отмечены тонкими стрелками и подписаны SII–III, SIV, SV–VIII и SVI–VII), через передний и задний правые, а также задний левый секторальные протоки установлены холангиостомические дренажи. Правый долевого проток не выражен, правые секторальные и левый долевого проток сливаются в конфлюенс по типу трифуркации. Разобщение правых секторальных протоков (толстые стрелки) вызвано не столько опухолевой инфильтрацией, сколько анатомическим вариантом желчного дерева

Fig. 5. Neoplastic growth extension to sectoral bile ducts in the second Nakamura confluence type (patient G., female 54 y.o.): a) direct cholangiography in frontal projection; b) T2-weighted MR-image fat saturated in axial projection, multiplanar reconstruction; c) scheme of tumor extension along bile ducts. Sectoral ducts are disjointed (marked by thin arrows and annotated SII–III, SIV, SV–VIII and SVI–VII), drainages are set through anterior and posterior right and posterior left sectoral ducts. Right hepatic duct is absent, right sectoral ducts and left hepatic duct converge to a trifurcation, ducts disjunction (thick arrow) is more due to the anatomical variant of the confluence than tumor infiltration

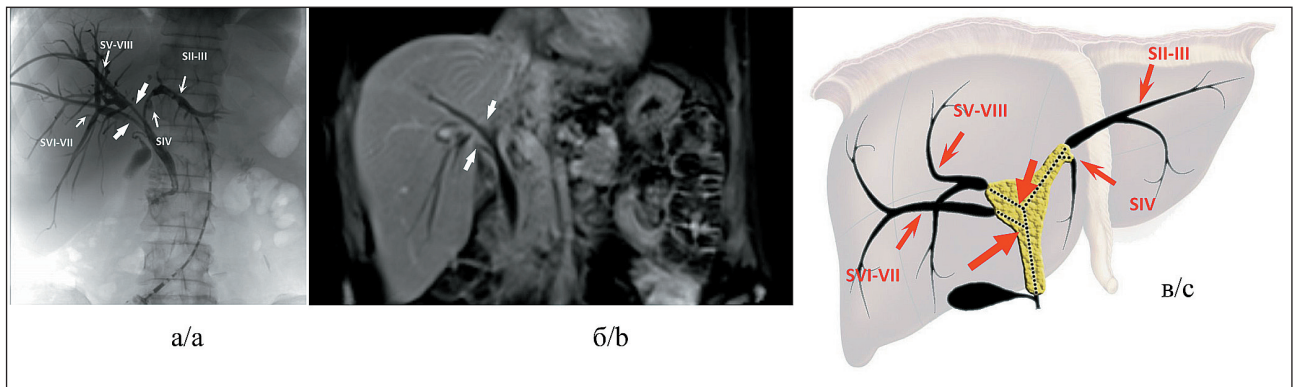


Рис. 6. Распространение опухолевой инфильтрации на секторальные протоки при III типе конфлюенса по Накамура (больной С., 59 лет):

а) рентгенконтрастная холангиограмма в прямой проекции; б) T1-взвешенное МРТ-изображение с подавлением сигнала от жировой ткани после введения МРКС (отсроченная фаза) в коронарной проекции; в) схема распространения опухолевой инфильтрации по билиарному дереву.

Секторальные протоки разобщены (отмечены тонкими стрелками и подписаны SII-III, SIV, SV-VIII и SVI-VII), через передний и задний правые, а также задний левый секторальные протоки установлены холангиостомические дренажи. Правый долевого проток не выражен, правый передний секторальный проток сливается с левым долевым протоком, а правый задний проток впадает в гепатикохоledох ниже, практически над пузырным протоком. Разобщение правых секторальных протоков (толстые стрелки) вызвано не столько опухолевой инфильтрацией, сколько анатомическим вариантом желчного дерева

Fig. 6. Neoplastic growth extension to sectoral bile ducts in the third Nakamura confluence type (patient S., male, 59 y.o.): a) direct cholangiography in frontal projection; b) T1-weighted MR-image fat saturated in coronal projection after MRCA injection (delayed phase); c) scheme of tumor extension along bile ducts. Sectoral ducts are disjointed (marked by thin arrows and annotated SII-III, SIV, SV-VIII and SVI-VII), drainages are set through anterior and posterior right and posterior left sectoral ducts. Right hepatic duct is absent, right anterior sectoral duct and left hepatic duct converge, lower right posterior hepatic duct converges with common hepatic duct right above cystic duct, ducts disjunction (thick arrow) is more due to the anatomical variant of the confluence than tumor infiltration

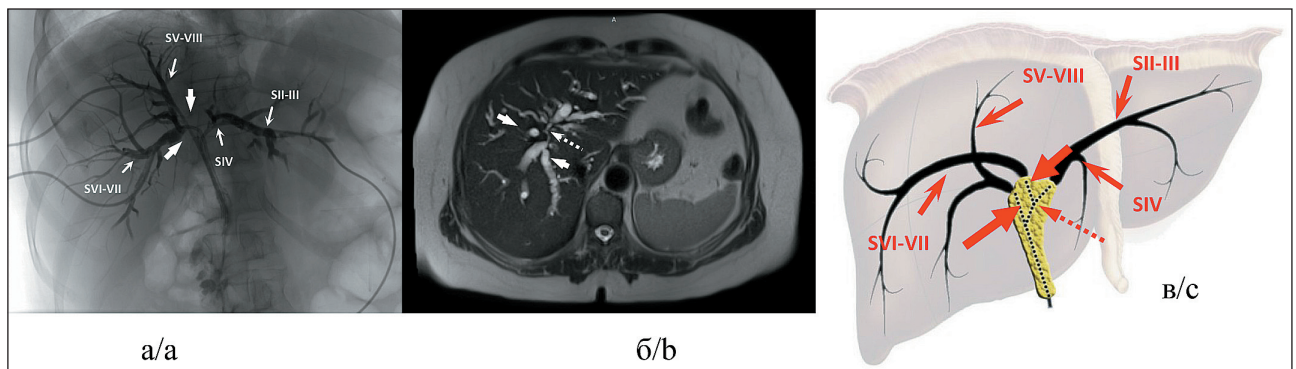


Рис. 7. Распространение опухолевой инфильтрации на секторальные протоки при IV типе конфлюенса по Накамура (больная У., 54 лет):

а) рентгенконтрастная холангиограмма в правой косой проекции; б) T2-взвешенное МРТ-изображение в аксиальной проекции; в) схема распространения опухолевой инфильтрации по билиарному дереву.

Секторальные протоки разобщены (отмечены тонкими стрелками и подписаны SII-III, SIV, SV-VIII и SVI-VII), через передний и задний правые, а также задний левый секторальные протоки установлены холангиостомические дренажи. Правый долевого проток не выражен, правый передний секторальный проток продолжается непосредственно в гепатикохоledох, правый задний секторальный проток сливается с левым долевым протоком (пунктирная стрелка), а затем впадают в гепатикохоledох. Разобщение правых секторальных протоков (толстые стрелки) вызвано не столько опухолевой инфильтрацией, сколько анатомическим вариантом желчного дерева

Fig. 7. Neoplastic growth extension to sectoral bile ducts in the fourth Nakamura confluence type (patient U., female, 54 y.o.): a) direct cholangiography in right oblique projection; b) T2-weighted MR-image fat saturated in axial projection; c) scheme of tumor extension along bile ducts. Sectoral ducts are disjointed (marked by thin arrows and annotated SII-III, SIV, SV-VIII and SVI-VII), drainages are set through anterior and posterior right and posterior left sectoral ducts. Right hepatic duct is absent, right anterior sectoral duct spills over to common hepatic duct, right posterior hepatic duct and left hepatic duct converge (dashed arrow), and run into common hepatic duct, ducts disjunction (thick arrow) is more due to the anatomical variant of the confluence than tumor infiltration

Сочетание МРТ, включающей в себя МРХПГ, с прямой холангиографией позволило нам определить тип конfluence почти у 90 % больных гилусной холангиокарциномой. Нам удалось доказать, что рентгенохирургические впечатления о более высокой частоте встречаемости нетипичных конfluence при опухоли Клацкина имеют под собой объективные основания. В контрольной группе, представленной преимущественно больными метастатическим поражением печени, распределение типов конfluence в целом соответствовало общепопуляционному, известному по опубликованным результатам исследований практически здоровых людей – потенциальных родственных доноров печени [3, 5, 7–9, 22]. В то же время у больных опухолью Клацкина достоверно реже (в 27,6 % наблюдений) встречается наиболее распространенный (75 %) в контрольной группе I тип конfluence по Накамура ($p < 0,0001$).

Изначально МРТ с МРХПГ у наших больных выполнялось с сугубо практической целью – для планирования хирургических и интервенционных вмешательств. Сравнительная оценка процентного соотношения типов конfluence была осуществлена для проверки гипотезы о высокой распространенности нетипичных форм ветвлений желчного дерева у больных гилусной холангиокарциномой. Ее подтверждение заставило нас задуматься о причинах, по которым тип конfluence может стать предрасполагающим фактором развития заболевания.

Холангиокарцинома возникает из эпителия желчных протоков. Предположим, что удельная (на единицу площади протоковой стенки) вероятность возникновения рака у больного $p_{уд}$. Тогда вероятность p его возникновения в протоке длиной l и диаметром d в соответствии с формулой площади боковой поверхности цилиндра равна:

$$p = p_{уд} \times \pi d l. \quad (1)$$

В соответствии с (1) вероятность возникновения рака в области конfluence желчных протоков будет расти с увеличением общей площади i протоков, сливающихся в этой области:

$$p = \sum_{\{i\}} p_{уд} \times \pi d_i l_i = p_{уд} \times \pi \times l \times (d_{пд} + d_{лд} + d_{оп}), \quad (2)$$

где $d_{пд}$ – диаметр правого долевого протока, $d_{лд}$ – диаметр левого долевого протока, $d_{оп}$ – диаметр общего печеночного протока; все указанные протоки в настоящей работе рассматриваются на одинаковом расстоянии l , равноудаленном от точки слияния протоков.

Закон Мюррея [23] для ветвлений трубчатых структур в биологических системах формулируется как

$$d^3 = \sum_{\{i\}} d_i^3, \quad (3)$$

где d – диаметр материнской трубки, d_i – дочерних.

Мюррей, исходя из принципа минимизации энергии, теоретически рассчитал соотношение диаметров материнских и дочерних трубок, однако впоследствии принцип был подтвержден при изучении препаратов реальных биологических систем (прежде всего, сосудов и бронхов человека и животных [24, 25]). В соответствии с (3)

$$d_{оп}^3 = d_{пд}^3 + d_{лд}^3, \quad (4)$$

где $d_{оп}$ – диаметр общего печеночного протока, $d_{пд}$ – диаметр правого долевого протока, $d_{лд}$ – диаметр левого долевого протока, в соответствии с литературными данными [26]

$$d_{пд} \approx d_{лд} = d_d \quad (5)$$

из чего закономерно вытекает:

$$d_{оп} = 1,25 \times d_d, \quad (6)$$

подставив в (2), получаем для I типа конfluence по Накамура

$$\begin{aligned} p_I &= p_{уд} \times \pi \times l \times (2 \times d_d + 1,25 \times d_d) = \\ &= 3,25 \times p_{уд} \times \pi \times l. \end{aligned} \quad (7)$$

Аналогично (3–7):

$$d_d^3 = d_{V-VIII}^3 + d_{VI-VII}^3, \quad (8)$$

где d_d – диаметр долевого протока, d_{V-VIII} – диаметр правого переднего секторального протока (V–VIII), d_{VI-VII} – диаметр правого заднего секторального протока (VI–VII).

Для упрощения принимая $d_{V-VIII} = d_{VI-VII}$, имеем:

$$d_d^3 = 2d_{сект}^3, \quad (9)$$

где d_d – диаметр долевого протока, $d_{сект}$ – диаметр секторального протока, откуда:

$$d_{сект} = \frac{d_d}{\sqrt[3]{2}}, \quad (10)$$

$$d_{сект} = 0,8 \times d_d. \quad (11)$$

Таким образом, при II типе конfluence (2) будет переписано как

$$\begin{aligned} p_{II} &= p_{уд} \times \pi \times l \times (d_d + 0,8 \times 2 \times d_d + \\ &+ 1,25 \times d_d) = 3,85 \times d_d \times p_{уд} \times \pi. \end{aligned} \quad (12)$$

Таким образом, при трифуркации вероятность возникновения рака увеличивается за счет увеличения числа клеток в области конfluence желчных протоков. Еще большее значение получается при III и IV типах. За счет другой точки прикрепления длина одного из секторальных протоков увеличивается на величину a , тогда (2) после подстановки будет иметь вид:

$$p_{III,IV} = p_{II} + 0,8 \times d_d \times p_{yd} \times \pi \times a. \quad (13)$$

Результаты вычислений в виде формул (12), (13) в целом соотносятся с полученными соотношениями типов конfluence у пациентов, хотя в данном исследовании не удалось достоверно показать увеличение частоты встречаемости опухоли Клацкина при III типе конfluence по Накамура, но и оно прослеживается в статистической тенденции.

Отметим, что $\frac{p_I}{p_{II}} \approx 0,84$, т.е. разница площадей

ответственна примерно за 16 % разницы частот возникновения опухоли при I и II типах конfluence, что представляется хоть и немаловажным, но не достаточным для полного объяснения существенного преобладания II и IV типов, полученного экспериментально: у больных, страдающих опухолью Клацкина, – 22,2 % и 36,0 %, по сравнению с 9,3 % и 14,2 % в контрольной группе соответственно.

Возможно, существует дополнительный фактор патогенеза, действующий в областях разделения протоков. В работах на лабораторных животных показано, что повышение давления в протоках является фактором, существенно увеличивающим вероятность возникновения опухоли при воздействии канцерогенных веществ [27].

Рассмотрим гидродинамическую модель течения желчи по протокам печени и влияние типа ветвления конfluence на давление в системе. Воспользуемся допущением: предположим, что по количеству продуцируемой желчи и, стало быть, объемной скорости ее течения печени не отличаются при различных типах конfluence, а различаются только трубки, по которым происходит течение желчи. Неньютоновские свойства желчь проявляет при резком изменении давления, например опорожнении желчного пузыря, что может приводить к образованию желчных камней [28]. Во внутрипеченочных желчных протоках резких перепадов обычно не наблюдается, поэтому мы упрощенно будем считать желчь в них ламинарно текущей ньютоновской жидкостью.

Как мы уже знаем из (10),

$$d_{\text{сект}} = \frac{d_o}{\sqrt[3]{2}} = 0,8 \times d_d, \text{ кроме того [29]:} \quad R = \frac{Q}{\Delta P}, \quad (14)$$

где Q – объемная скорость тока жидкости, ΔP – разность давлений на концах трубки, R – сопротивление трубки. Мы будем рассматривать участок от начала правого долевого протока до впадения в конfluence для I типа и два секторальных протока на том же расстоянии от конfluence до впадения в него для II типа. Таким образом:

$$\Delta P = P_{\text{терм}} - P_{\text{конfluence}}, \quad (15)$$

где $P_{\text{терм}}$ – давление в терминальной части долевого протока или в секторальных протоках на том же расстоянии от конfluence, $P_{\text{конfluence}}$ – давление в конfluence. Исходя из (15) с учетом допущений, чем меньше ΔP , тем больше давление в конfluence:

$$R \sim \frac{1}{d^4}, \quad (16)$$

где d – диаметр трубки.

Общее сопротивление при параллельном соединении трубок:

$$\frac{1}{R_{\text{общ}}} = \sum_{\{i\}} \frac{1}{R_i}, \quad (17)$$

где R_i – сопротивление i -ой трубки.

Из (10), (16) и (17) имеем

$$R_{II} = 1,25 \times R_I, \quad (18)$$

где R_I – сопротивление при I типе по Накамура, R_{II} – при II типе.

Выражая ΔP и подставляя в (14), при условии равного Q получаем

$$\Delta P_I = 1,25 \times \Delta P_{II}, \quad (15)$$

где ΔP_I – разность давлений при I типе по Накамура, ΔP_{II} – при II типе.

Большой перепад давления в печени при I типе по Накамура означает, что в соответствии с (15) давление в области конfluence при этом типе впадения желчных протоков по сравнению с типом II меньше. Иными словами, при II типе отмечается увеличение общего сопротивления протоков и последующее уменьшение перепада давления между периферическими протоками и конfluence с увеличением давления в последнем. Это явление может быть дополнительным патогенетическим фактором при возникновении опухолей Клацкина. Для III и IV типа соотношение давлений будет таким же, если принять во внимание, что $a \ll l$.

Нами были проанализированы лежащие на поверхности причины более частого поражения нетипичных конfluence печеночных протоков, а именно – большая площадь стенок и повышенное внутривнутрипротоковое давление, однако мы не можем исключить существования неочевидных факторов, определяющих склонность к неопластическим процессам и сцепленно наследующихся с отсутствием правого долевого протока. Редкие варианты билиарной анатомии – конечный результат вытеснения неблагоприятного признака в популяции за счет отрицательного давления естественного отбора; вероятнее всего, поэтому мы видим их в большем количестве у пациентов с тяжелой протоковой патологией.

По всей вероятности, наша находка имеет не только академический интерес, но и практи-

ческое значение. Группой корейских хирургов-гепатологов недавно было показано, что у больных гиллюсной холангиокарциномой с формальной визуализационной картиной стадии Bismuth IV при нестандартных конfluenceх достоверно чаще можно выполнить радикальную резекцию желчных протоков, чем при стандартном типе, – у 39 % пациентов против 14 % ($p < 0,001$) [15]. Поскольку стадия по Bismuth все еще является одним из основных критериев резектабельности, переосмысление ее анатомической обоснованности приведет к изменению тактики лечения у ряда пациентов. В будущем полученные данные, как мы надеемся, можно будет использовать для оценки рисков развития протоковой патологии или каких-либо диагностических целей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 140(2): 170–178.
2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med.* 1965; 38: 241–256. doi: 10.1016/0002-9343(65)90178-6.
3. Deka P., Islam M., Jindal D., Kumar N., Arora A., Negi S.S. Analysis of biliary anatomy according to different classification systems. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(1): 23–30. doi: 10.1007/s12664-013-0371-9.
4. Hekimoglu K., Ustundag Y., Dusak A., Erdem Z., Karademir B., Aydemir S., Gundogdu S. MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: Review of current literature. *J Dig Dis.* 2008; 9(3): 162–169. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00339.x.
5. Huang T.L., Cheng Y.F., Chen C.L., Chen T.Y., Lee T.Y. Variants of the bile ducts: clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 1996; 28(3): 1669–1670.
6. Couinaud C. Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales. 1957, Paris: Masson & Cie. [Couinaud C. The liver: anatomical and surgical studies. 1957, Paris: Masson & Cie. (In French)].
7. Mariolis-Sapsakos T., Kalles V., Papatheodorou K., Goutas N., Papapanagiotou I., Flessas I., Kaklamanos I., Arvanitis D.L., Konstantinou E., Sgantzios M.N. Anatomic Variations of the Right Hepatic Duct: Results and Surgical Implications from a Cadaveric Study. *Anat. Res. Internat.* 2012; 2012: 5. doi: 10.1155/2012/838179.
8. Nakamura T., Tanaka K., Kiuchi T., Kasahara M., Oike F., Ueda M., Kaihara S., Egawa H., Ozden I., Kobayashi N., Uemoto S. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation.* 2002; 73(12): 1896–1903. doi: 10.1097/00007890-200206270-00008.
9. Takeishi K., Shirabe K., Yoshida Y., Tsutsui Y., Kurihara T., Kimura K., Itoh S., Harimoto N., Yamashita Y.-I., Ikegami T., Yoshizumi T., Nishie A., Maehara Y. Correlation Between Portal Vein Anatomy and Bile Duct Variation in 407 Living Liver Donors. *Am J Transplant.* 2015; 15(1): 155–160. doi: 10.1111/ajt.12965.
10. Bird N., McKenna A., Dunne D., Francis B., Fenwick S., Poston G., Jones R., Malik H. Role of a pre-operative radiological scoring system in determining resectability for potentially resectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb; 45(2): 192–197. doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.018.
11. Brown K.M., Geller D.A. Proximal biliary tumors. *Surg Clin North Am.* 2014; 94(2): 311–323. doi: 10.1016/j.suc.2013.12.003.
12. Matsuo K., Rocha F.G., Ito K., D'Angelica M.I., Allen P.J., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Endo I., Jarnagin W.R. The Blumgart Preoperative Staging System for Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Resectability and Outcomes in 380 Patients. *J Am Coll Surg.* 2012; 215(3): 343–355. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.025.
13. McHugh M.L. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb).* 2012; 22(3): 276–82. doi: 10.11613/BM.2012.031.
14. Ratti F., Cipriani F., Piozzi G., Catena M., Paganelli M., Aldrighetti L. Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor? *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(7): 1324–1333. doi: 10.1007/s11605-015-2840-1.
15. Han I.W., Jang J.-Y., Kang M.J., Kwon W., Park J.W., Chang Y.R., Kim S.-W. Role of resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma and analysis of determining factors for curative resection. *Ann Surg Treatm Res.* 2014; 87(2): 87–93. doi: 10.4174/astr.2014.87.2.87.
16. Ji G.W., Zhu F.P., Wang K., Jiao C.Y., Shao Z.C., Li X.C. Clinical Implications of Biliary Confluence Pattern for Bismuth-Corlette Type IV Hilar Cholangiocarcinoma Applied to Hemihepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(4): 666–675. doi: 10.1007/s11605-017-3377-2.
17. van Gulik T.M., Gouma D.J. Changing perspectives in the assessment of resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(7): 1969–71. doi: 10.1245/s10434-007-9394-8.
18. Malhi H., Gores G.J. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol.* 2006; 45(6): 856–867. doi: 10.1016/j.jhep.2006.09.001.
19. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6(4): 481–495. doi: 10.1586/egh.12.20.
20. Carter R.F., Saypol G.M. Transabdominal cholangiography. *JAMA.* 1952; 148(4): 253–255.
21. Wallner B.K., Schumacher K.A., Weidenmaier W., Friedrich J.M. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology.* 1991; 181(3): 805–8. doi: 10.1148/radiology.181.3.1947101.
22. Галан Т.Н., Семенов А.В., Сандриков В.А., Ховрин В.В., Ким С.Ю., Бурмистров Д.С., Коротева Н.А., Богданов-Березовский А.А. Возможности МР-холангиографии в предоперационной оценке вариантного строения желчных протоков фрагментов печени у живых доноров. *Анналы хирургической гепатологии.* 2010; 15(4): 57–64. [Galjan T.N., Semenov A.V., Sandrikov V.A., Khovrin V.V., Kim S.Yu., Burmistrov D.S., Koroteeva N.A., Bogdanov-Beresovski A.A. Possibilities of MR Cholangiography in the Preoperative Assessment Varying Bile Ducts Construction Assessment Varying Bile Ducts Construction of the Living Donor Liver Fragments. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii=Annals of HPB surgery.* 2010; 15(4): 57–64. (in Russian)].
23. Zheng X., Shen G., Wang C., Li Y., Dunphy D., Hasan T., Brinker C.J., Su B.L. Bio-inspired Murray materials for mass transfer and activity. *Nat Comm.* 2017; 8: 14921. doi: 10.1038/ncomms14921.
24. Miguel A.F. Toward an optimal design principle in symmetric and asymmetric tree flow networks. *J Theor Biol.* 2016; 389: 101–109. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.10.027.
25. Sznitman J. Respiratory microflows in the pulmonary acinus. *J Biomech.* 2013; 46(2): 284–298. doi: 10.1016/j.jbiomech.2012.10.028.
26. Ramesh Babu C.S., Sharma M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. *J Clin Exp Hepatol.* 2014; 4(Suppl. 1): S18S26. doi: 10.1016/j.jceh.2013.05.002.
27. Cadamuro M., Brivio S., Stecca T., Kaffe E., Mariotti V., Milani C., Fiorotto R., Spirli C., Strazzabosco M., Fabris L. Animal models of cholangiocarcinoma: What they teach us about the human disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018; 42(5): 403–415. doi: 10.1016/j.clinre.2018.04.008.

Закключение

В настоящей работе подтверждена гипотеза о более частом отсутствии правого долевого протока у пациентов, страдающих опухолью Клацкина, по сравнению с больными без билиарной патологии. Это утверждение имеет 2 следствия:

– теоретическое: в нетипичных конfluenceх создаются условия, способствующие неопластическому поражению, что может быть связано с повышенным внутрипротоковым давлением и большей площадью стенок;

– практическое: по всей вероятности, при холангиографических исследованиях имеет место систематическая гипердиагностика опухолей Клацкина типов Бисмут IIIa и IV, поскольку анатомическое отсутствие правого долевого протока и протяженная стриктура правого долевого протока приводят к сходной визуализационной картине – заполнению контрастным веществом только секторальных протоков.

28. Kuchumov A.G., Gilev V., Popov V., Samartsev V., Gavrilov V. Non-Newtonian flow of pathological bile in the biliary system: experimental investigation and CFD simulations. Korea-Australia Rheology J. 2014; 26(1): 81–90. doi: 10.1007/s13367-014-0009-1.

29. Munson B.R., Young D.F., Okiishi T.H. A Brief Introduction to Fluid Mechanics. 6 ed. 2009, New Jersey: John Wiley and Sons, Inc. 725 p.

Поступила/Received 02.09.2019

Принята в печать/Accepted 28.10.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шориков Максим Андреевич, аспирант, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1393-1437. AuthorID (РИНЦ): 1007860. Researcher ID (WOS): K-1620-2016. ORCID: 0000-0003-3813-5608.

Сергеева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностического, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5427-7357. AuthorID (РИНЦ): 907223. ORCID: 0000-0002-0927-6885.

Францев Дмитрий Юрьевич, аспирант, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностического, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5427-7357. AuthorID (РИНЦ): 907223. ORCID: 0000-0002-0927-6885.

Лаптева Мария Георгиевна, аспирант, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2395-3219. AuthorID (РИНЦ): 1007893. ORCID: 0000-0003-2412-1299.

Решетаров Игорь Дмитриевич, аспирант, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-9967-6534.

Мороз Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-3565-4058.

Кукушкин Андрей Всеволодович, кандидат медицинских наук, врач-рентгенохирург лаборатории интервенционной радиологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4620-4652. AuthorID (РИНЦ): 905312. ORCID: 0000-0001-6378-7128.

Виршке Эдуард Рейнгольдович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8054-1162. AuthorID (РИНЦ): 288716. ORCID: 0000-0002-4006-3642.

Долгушин Борис Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2623-8259. AuthorID (РИНЦ): 313365. ORCID: 0000-0001-7185-7165.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шориков Максим Андреевич: разработка концепции научной работы, сбор и статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Сергеева Ольга Николаевна: разработка концепции научной работы, сбор и статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Францев Дмитрий Юрьевич: сбор и статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Лаптева Мария Георгиевна: составление черновика рукописи, иллюстрации.

Решетаров Игорь Дмитриевич: сбор и статистическая обработка данных.

Мороз Екатерина Анатольевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кукушкин Андрей Всеволодович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Виршке Эдуард Рейнгольдович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Долгушин Борис Иванович: 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

Maksim A. Shorikov, Postgraduate, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-1620-2016. ORCID: 0000-0003-3813-5608.

Olga N. Sergeeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Interventional Radiology, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0927-6885.

Dmitry Yu. Frantsev, Postgraduate, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0927-6885.

Mariya G. Lapteva, Postgraduate, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Igor D. Reshetarov, Postgraduate, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2412-1299.

Ekaterina A. Moroz, MD, PhD, Senior Researcher, Pathology Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3565-4058.

Andrey V. Kukushkin, MD PhD, Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6378-7128.

Eduard R. Virshke, MD, DSc, Head of Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4006-3642.

Boris I. Dolgushin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7185-7165.

AUTHOR CONTRIBUTION

Maksim A. Shorikov: study design and conception, data collection and statistical analysis, drafting of the manuscript.

Olga N. Sergeeva: study design and conception, data collection and statistical analysis, drafting of the manuscript.

Dmitry Yu. Frantsev: data collection and statistical analysis, drafting of the manuscript.

Mariya G. Lapteva: drafting of the manuscript, illustrations.

Igor D. Reshetarov: data collection and statistical analysis.

Ekaterina A. Moroz: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Andrey V. Kukushkin: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Eduard R. Virshke: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Boris I. Dolgushin: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Шумилина Н.Ю., Вязьмин В.В., Евдокимова Е.Ю., Дашанов Д.О., Чанчикова Н.Г., Зуков Р.А. Клинико-морфологические и лабораторные предикторы скинтиграфического феномена «superscan» при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 17–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-17-24.
For citation: Shumilina N. Yu., Vyazmin V. V., Evdokimova E. Yu., Dashanov D. O., Chanchikova N. G., Zukov R. A. Clinical-morphological and laboratory predictors of «superscan» scintigraphy phenomenon in prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 17–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-17-24.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОГО ФЕНОМЕНА «SUPERSCAN» ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Ю. Шумилина^{1,2}, В.В. Вязьмин², Е.Ю. Евдокимова^{2,4}, Д.О. Дашанов¹,
Н.Г. Чанчикова³, Р.А. Зуков^{1,2}

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»,
г. Красноярск, Россия¹

Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16. E-mail: nilimush@bk.ru¹

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия²

Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1²

Центр ядерной медицины ФГБУ «Федерального Сибирского научно-клинического центра»

ФМБА России, г. Красноярск, Россия³

Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16/11³

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия⁴

Россия, 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А⁴

Аннотация

Введение. Диагностика метастатического поражения скелета при различных видах злокачественных новообразований имеет важнейшее значение в выборе тактики лечения и оценке прогноза заболевания. В статье рассматривается скинтиграфический феномен «superscan» при диагностике вторичного опухолевого поражения скелета у больных раком предстательной железы (РПЖ). При анализе литературных источников нами найдено лишь одно крупное проспективное исследование и немногочисленные описания клинических случаев диагностики «superscan» при генерализованном поражении скелета. **Цель исследования** – определить лабораторные и клинико-морфологические параметры, ассоциированные со скинтиграфическим феноменом «superscan» у больных раком предстательной железы. **Материал и методы.** В исследование включены 48 пациентов с феноменом «superscan», выявленным при радионуклидном обследовании 2 474 больных РПЖ. В качестве клинико-лабораторных и морфологических параметров у больных РПЖ, включенных в исследование, оценивались: возраст, стадия заболевания по TNM (7-е издание, 2010), гистологический тип опухоли, индекс Глисона, уровень простатического специфического антигена (ПСА), болевой синдром (по 5-балльной вербальной шкале оценок боли, 1982), наличие кастрационно-резистентного рака предстательной железы, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). **Результаты.** При анализе выявленных случаев «superscan» установлено, что данный феномен наиболее часто возникает у больных РПЖ в возрастной группе 60–69 лет; III и IV стадии заболевания по градации «Т» выявлены в 97,9 % случаев, лимфатическая инвазия – в 20,8 %, висцеральные метастазы – в 12,5 %. Кроме того, феномен был ассоциирован с высокими показателями ПСА – 100 (26–4957) нг/мл, наличием умеренно- и низкодифференцированных (Глисон ≥ 7) форм опухоли. Хронический болевой синдром на момент выявления «superscan» отмечался у 47,9 % пациентов, кастрационная резистентность – у 16,6 %. Медиана уровня гемоглобина составила 114 (75–139) г/л, СОЭ – 34 (14–62) мм/час. **Заключение.** Наиболее значимыми факторами, ассоциированными со скинтиграфическим феноменом «superscan» у больных РПЖ, явились распространенность первичной опухоли, высокий уровень ПСА и низкая степень дифференцировки опухоли. Получены новые данные о сопряженности феномена с уровнем гемоглобина и СОЭ, требуют дальнейшего изучения взаимосвязь с болевым синдромом и развитием кастрационной резистентности.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, остеосцинтиграфия, «superscan», метастазы в костную систему, рак предстательной железы.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF «SUPERSCAN» SCINTIGRAPHY PHENOMENON IN PROSTATE CANCER

N.Yu. Shumilina^{1,2}, V.V. Vyazmin², E.Yu. Evdokimova^{2,4}, D.O. Dashanov¹,
N.G. Chanchikova³, R.A. Zukov^{1,2}

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia¹
16, 1-st Smolenskaya str., 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: nilimush@bk.ru¹

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia²
1, Partizana Zheleznyaka str., 660022-Krasnoyarsk, Russia²

Center of Nuclear Medicine, Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia³
16, 1-st Smolenskaya str., 660133-Krasnoyarsk, Russia³

Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia⁴
3a, Partizana Zheleznyaka str., 660022-Krasnoyarsk, Russia⁴

Abstract

Introduction. Detection of bone metastases in cancer patients is of great importance in the choice of treatment tactics and assessment of the disease prognosis. The article discusses the «superscan» phenomenon on bone scintigraphy in detecting skeletal metastases in prostate cancer (PC) patients. When analyzing published reports, we found only one large prospective study and a few case report publications on the detection of «superscan» in patients with generalized skeletal involvement. **The purpose of the study** was to determine the laboratory and clinical morphological parameters associated with «superscan» scintigraphic phenomenon in patients with prostate cancer. **Material and Methods.** Of 2474 prostate cancer patients who underwent bone scintigraphy, 48 had the «superscan» phenomenon. Clinical, laboratory and morphological parameters were: age of the patients, tumor stage by TNM (7th edition, 2010), histological type of the tumor, Gleason index, prostate specific antigen (PSA) level, pain syndrome (on a 5-point verbal scale of pain estimates, 1982), the presence of castration-resistant prostate cancer, hemoglobin level and erythrocyte sedimentation rate (ESR). **Results.** The «superscan» phenomenon was found to occur most often in prostate cancer patients aged 60–69 years. Stage III and IV tumors were detected in 97.9 % of cases, lymphatic invasion in 20.8 %, and visceral metastases in 12.5 %. In addition, the phenomenon was associated with high PSA levels (the mean PSA level was 100 ng/ml, range: 26–4957) and the presence of moderately and poorly differentiated (Gleason≥7) tumors. Chronic pain syndrome at the time of detection of «superscan» was observed in 47.9% of patients, castration resistance – in 16.6 %. The median hemoglobin level was 114 (75–139) g/l and ESR was 34 (14–62) mm/h. **Conclusion.** The most significant factors associated with the «superscan» scintigraphy phenomenon in prostate cancer patients were the primary tumor extension, high PSA level and low-grade tumors. New data on the association between the «superscan» phenomenon and the levels of hemoglobin and ESR have been obtained. Further studies on the relationship between the «superscan» phenomenon and pain syndrome and castration resistance are required.

Key words: radionuclide diagnostics, bone scan, «superscan», bone metastases, prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин, занимая второе место (14,5 %) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России и третье место (8,1 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) после рака трахеи, бронхов, легкого и рака желудка [1].

Ключевым аспектом диагностики ЗНО является правильное определение стадии заболевания, позволяющей выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Кости скелета являются важнейшей мишенью метастатического поражения при различных неоплазиях. Среди методов лучевой диагностики костных метастазов особое место занимает остеосцинтиграфия с остеотропными

радиофармпрепаратами (РФП), которая характеризуется высокой чувствительностью (85–95 %) и позволяет рассмотреть весь скелет за одно исследование. Также из плюсов остеосцинтиграфии можно отметить простоту метода, невысокую стоимость и отсутствие специальной подготовки больных, а появление гибридных однофотонных эмиссионных компьютерных томографов, совмещенных с компьютерными томографами (ОФЭКТ/КТ), практически полностью нивелирует относительно невысокую (60–70 %) по современным меркам специфичность метода [2, 3].

Костные метастазы могут визуализироваться как в виде отдельных участков гиперфиксации или гипофиксации РФП, так и в виде равномерной сливной гипераккумуляции индикатора в

костной ткани – скintiграфического феномена «superscan». Для «superscan» также характерно практически полное отсутствие мягкотканой и почечной активности (рис. 1). При этом кости визуализируются сразу после введения РФП в кровеносное русло. Наиболее часто «superscan» появляется при раке предстательной железы, а также при ЗНО молочной железы, легких, желудка и мочевого пузыря [3–6].

Впервые «superscan» был описан J.D. Osmond et al. в «The American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine» в 1975 г. В исследовании сравнивались результаты остеосцинтиграфий и рентгенологических исследований костной системы при метастатическом поражении ЗНО предстательной железы, молочной железы и легких [7]. Данный феномен давно и активно используется врачами-радиологами при диагностике генерализованного поражения костей. Причем существует подразделение на метастатический и метаболический «superscan», отличающиеся характером накопления РФП. При метастатическом «superscan» диффузное накопление препарата преимущественно происходит в осевом скелете, а при метаболическом – в добавочном скелете и в костях свода черепа [4, 7].

С учетом приведенных данных представляет интерес поиск клинических, лабораторных, морфологических и иных факторов, ассоциированных

с скintiграфическим феноменом «superscan», что может являться важным аспектом стратификации гетерогенной группы больных РПЖ в отношении оценки риска развития массивного метастатического поражения костной системы [3, 4, 8].

Целью исследования явилось определение клинических, лабораторных и морфологических параметров, ассоциированных с остеосцинтиграфическим феноменом «superscan» у больных РПЖ.

Материал и методы

Исследование проводилось в отделении радионуклидной диагностики КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в 2016–18 гг. Исследования костной системы выполнялись на двухдетекторном гибридном ОФЭКТ/КТ томографе SYMBIA T16 (Siemens) в режиме «Whole Body» по стандартной методике через 2,5–3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата пирфотех ^{99m}Tc (натрия дифосфат декагидрат) активностью 550–740 МБк.

В качестве клинических, лабораторных и морфологических параметров у больных РПЖ, включенных в исследование, оценивались: возраст, стадия заболевания по TNM (7-е издание, 2010), гистотип опухоли, индекс Глисона, уровень ПСА, болевой синдром (по 5-балльной вербальной шкале оценок

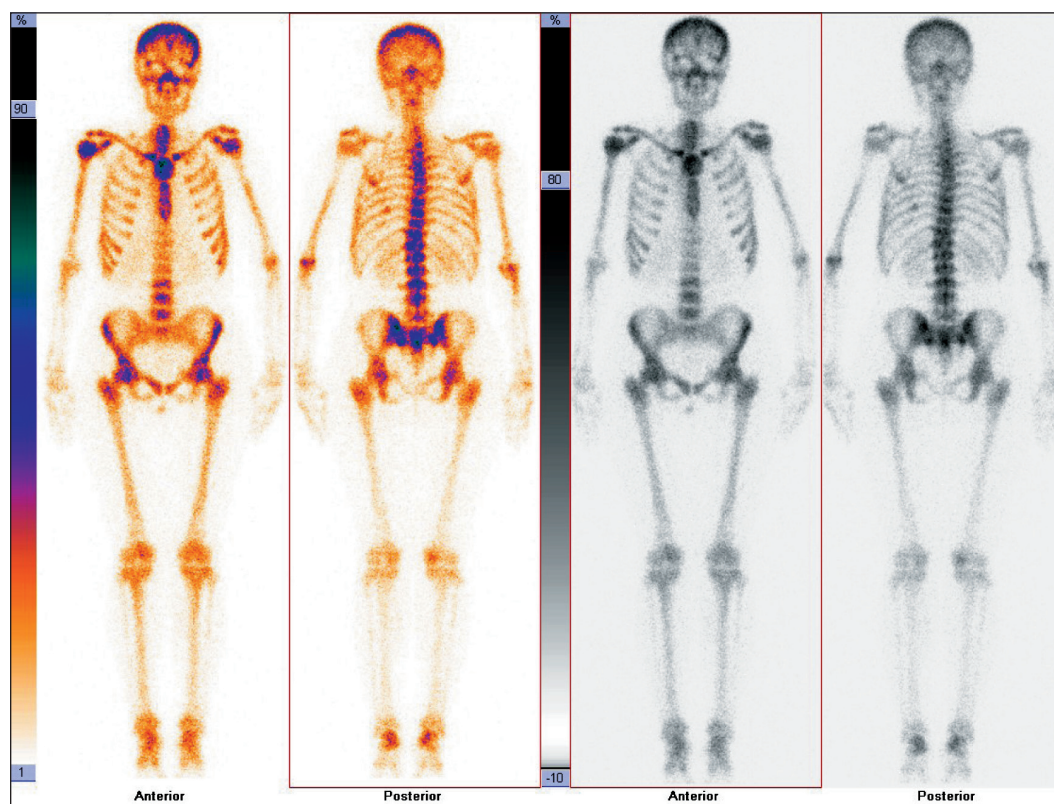


Рис. 1. Сцинтиграмма в режиме «wholebody» в вентральной и дорзальной проекциях – скintiграфический феномен «superscan»

Fig. 1. Whole-body scintigraphy in the ventral and dorsal projections – scintiographic phenomenon SuperScan

боли, 1982), наличие кастрационно-резистентного рака предстательной железы, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов.

Обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10 portable. Оценка распределения признаков выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непараметрические показатели представлены в виде медианы (Me), 10-й и 90-й перцентилей (C_{10} – C_{90}). Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью метода χ^2 . Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости выполнен по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Из 2 474 радионуклидных исследований костной системы у больных РПЖ в период с 2016 по 2018 г. феномен «superscan» был выявлен в 48 (1,94 %) случаях. По возрасту больные были распределены на 5 возрастных групп: до 50 лет – 1 (2,1 %), 50–59 лет – 6 (12,5 %), 60–69 лет – 27 (56,25 %), 70–79 лет – 11 (22,9 %), 80 лет и старше – 3 (6,25 %) пациента (рис. 2). Таким образом, более половины больных были в возрасте 60–69 лет.

Распределение больных РПЖ с феноменом «superscan» по стадиям: основную долю (97,9 %) при выявлении «superscan» составили пациенты с III (50 %) и IV (47,9 %) стадиями РПЖ по градации «Т» ($p < 0,01$) (табл. 1). У 10 (20,8 %) пациентов на момент постановки «superscan» были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N+). У 6 (12,5 %) больных диагностированы висцеральные метастазы (M1c): 3 (6,3 %) пациента имели метастатическое поражение печени, 3 (6,3 %) – поражение легких.

Феномен «superscan» диагностирован в 62,5 % случаев у больных РПЖ при первичном обследовании, у 18 (37,5 %) пациентов при повторных исследованиях в процессе лечения или динамического наблюдения, в т.ч. у 8 (16,6 %) – на момент развития кастрационной резистентности. Морфологически аденокарцинома предстательной железы верифицирована у всех 48 (100 %) больных.

Медиана значения ПСА у больных составила 100 (26–4957) нг/мл. У большинства пациентов (87,5 %) на момент выявления синдрома «superscan» сумма баллов по шкале Глисон ≥ 7 ($p < 0,01$) (табл. 2). Хронический болевой синдром (ХБС) на момент выявления «superscan» отсутствовал у 25 (52,1 %) пациентов, ХБС легкой степени отмечался у 13 (27,1 %), умеренной – у 8 (16,6 %), выраженной – у 2 (4,2 %). Медиана уровня гемоглобина составила 114 (75–139) г/л, при референсных значениях лаборатории – 130–160 г/л. Анемия выявлена у 40 (83,3 %) больных РПЖ: I степени – у 30 (75 %) пациентов, II – у 6 (15 %), III – у 4 (10 %). Медиана значения СОЭ составила 34 (14–62) мм/ч, при референсных значениях лаборатории – 1–10 мм/ч.

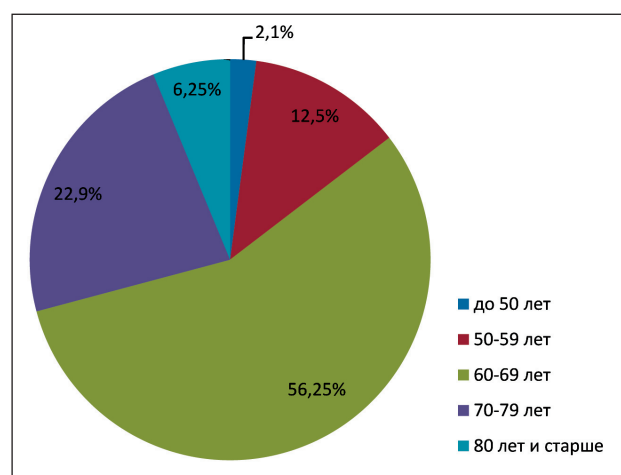


Рис. 2. Возрастной состав больных РПЖ с феноменом «superscan»

Fig. 2. The age distribution of patients with prostate cancer with SuperScan phenomenon

Медиана времени наблюдения за пациентами после выявления скинтиграфического феномена «superscan» составила 5 (1–14,5) мес, максимальный срок наблюдения – 24 мес. За данный период умерли 14 (29,2 %) пациентов из 48, несмотря на проводимое лекарственное лечение (андроген-депривационная терапия, химиотерапия таксанами, химиогормонотерапия, симптоматическая терапия). Медиана общей выживаемости у данной группы больных не была достигнута.

Обсуждение

В представленном исследовании мы оценили 2 474 радионуклидных исследования костной системы у больных РПЖ, при этом феномен «superscan» был выявлен в 1,94 % случаев. Анализ крупнейших отечественных и англоязычных баз данных (Elibrary, PubMed, Elsevier) позволил нам найти лишь одно ретро- и проспективное исследование по данной проблематике [4]. Все остальные упоминания феномена «superscan» относятся к немногочисленным описаниям клинических случаев [9–11].

Нами установлено, что «superscan» у больных РПЖ ассоциирован с III и IV стадиями первичной опухоли, у 20,8 % пациентов на момент постановки феномена были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 12,5 % больных диагностированы висцеральные метастазы. Кроме того, данный феномен продемонстрировал значимую взаимосвязь с высокими показателями ПСА – 100 (26–4957) нг/мл, наличием умеренно- и низкодифференцированных форм опухоли (Глисон ≥ 7).

В исследовании P.R. Manohar et al. установлена аналогичная взаимосвязь скинтиграфического феномена «superscan» у больных РПЖ с медианой значения ПСА 178 (3–1222) нг/мл и низкодиффе-

Таблица 1/Table 1

Распределение больных РПЖ по распространенности первичной опухоли
The distribution of patients with prostate cancer by the spread of the primary tumor

Первичная опухоль (Т)/ Primary tumor (T)	Число пациентов/ Number of patients	Значимость различий, р/ Significant difference, p
II	1 (2,1 %)	$p_{2,3} < 0,01$
III	24 (50 %)	$p_1 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
IV	23 (47,9 %)	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – различия со II стадией; p_2 – различия с III стадией; p_3 – различия с IV стадией.

Note: p_1 – differences with stage II; p_2 – differences with stage III; p_3 – differences with stage IV.

Таблица 2/Table 2

Показатели индекса Глисона у больных РПЖ с феноменом «superscan»
Gleason scores in patients with prostate cancer with SuperScan phenomenon

Глисон/ Gleason	Число пациентов/ Number of patients	Значимость различий, р/ Significant difference, p
<7	6 (12,5 %)	$p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
=7	13 (27 %)	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
>7	29 (60,5 %)	$p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Примечание: p_1 – различия с группой больных с индексом Глисона <7; p_2 – различия с группой больных с индексом Глисона 7; p_3 – различия с группой больных с индексом Глисона >7.

Note: p_1 – differences with a group of patients with a Gleason index <7; p_2 – differences with a group of patients with a Gleason index of 7; p_3 – differences with a group of patients with a Gleason index >7.

ренцированными формами (Глисон ≥ 8) [4]. При сопоставлении наших данных с результатами приведенного исследования, а также с уровнем ПСА в ряде описываемых клинических случаев (1346 нг/мл, 1880 нг/мл и 150 нг/мл) [4, 11–13] обращают на себя внимание более низкие показатели медианы – 100 нг/мл, что может свидетельствовать о более раннем выявлении данного синдрома в нашей клинике либо о большей диагностической точности используемых нами гибридных методик.

Хронический болевой синдром выявлен у половины пациентов с «superscan», при этом степень выраженности болевого синдрома не имела связи с анализируемым феноменом, что может быть обусловлено недооценкой клиницистами скелетных болей. Эксперты расходятся во мнении о том, какие метастазы можно считать симптомными: костные симптомы могут быть непостоянными или неболевыми и, соответственно, недооценены. Так, по данным International Prostate Cancer Coalition [14], кроме жалобы на боль, нужно акцентировать внимание на таких неочевидных «скелетных» симптомах, как сложности с преодолением препятствий, быстрая утомляемость, слабость, дискомфорт при посадке и высадке из автомобиля, при засыпании, онемение или покалывание в конечностях. В исследовании показано, что большинство мужчин многие месяцы живут с

незамеченными костными симптомами, при этом специалисты оценивают их состояние лучше, чем пациенты в действительности себя чувствуют. В рамках этого проекта разработан специальный опросник, который позволяет выявить симптомы метастазирования в кости: помимо боли в перечень включены слабость, утомляемость, онемение или покалывание в конечностях и др.

Также нами выявлены не описанные ранее прогрессирующие изменения показателей периферической крови: снижение уровня гемоглобина, нарастание показателей СОЭ. Так, у 83,3 % больных на момент постановки «superscan» наблюдалась анемия различной степени тяжести, медиана уровня гемоглобина составила 114 (75–139) г/л. Медиана значения СОЭ практически в 3,5 раза превысила референсные показатели локальной лаборатории. Ряд исследований указывают на изменения показателей крови вследствие угнетения кроветворной функции костного мозга, что может являться косвенным критерием метастатического поражения костной системы [12, 13, 15]. Проблема заключается в низкой чувствительности и специфичности показателей, связанных с кроветворением, при одиночном или олигометастатическом поражении костей. Существенные изменения показателей крови происходят только при множественном или тотальном поражении костей [16, 17].

Кастрационная резистентность, безусловно, является значимым с клинической точки зрения предиктором метастатического поражения костной системы [18, 19], но ввиду малой выборки и значительных различий в проводимой терапии необходимо дальнейшее изучение данной подгруппы больных.

При медиане времени наблюдения пациентов 5 (1–14,5) мес медиана общей выживаемости не была достигнута. При этом, согласно различным литературным источникам [19, 20], медиана общей выживаемости у больных РПЖ с метастазами в кости варьирует от 10 до 26,7 мес.

По данным отечественных клинических рекомендаций, выделяют 3 основных прогностических фактора, ассоциированных с метастатическим поражением костей при РПЖ: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли (индекс Глисона) и уровень ПСА [19]. Аналогичные данные положены в основу рекомендаций National Comprehensive Cancer Network по диагностике и лечению РПЖ (первая редакция 2019 г.). Остеосцинтиграфия у больных с РПЖ без болевого синдрома рекомендуется при уровне ПСА >10 нг/мл, либо индексе Глисона ≥ 8 , либо III стадии распространения первичной опухоли. У пациентов с болевым синдромом остеосцинтиграфия должна

быть проведена вне зависимости от уровня ПСА, индекса Глисона и стадии распространения первичной опухоли [21].

Полученные результаты в целом подтверждают данную тактику назначения остеосцинтиграфии, но указывают на недооценку пациентом и врачом «скелетных» симптомов, не всегда проявляющихся только болями. Кроме того, полученные данные говорят о необходимости учета уровня гемоглобина и СОЭ у больных РПЖ в процессе лечения и последующего динамического наблюдения.

Заключение

В нашем исследовании подтверждена взаимосвязь основных клинико-морфологических факторов у больных РПЖ: III и IV стадии первичной опухоли, высокого уровня ПСА, а также умеренной и низкой дифференцировки опухоли (Глисон ≥ 7) с выявлением скитиграфического феномена «superscan». Необходимо обратить внимание на неоднозначные и порой игнорируемые пациентом и врачом «скелетные» симптомы, а также внимательнее относиться к изменениям показателей крови. Соприженность кастрационной резистентности с феноменом «superscan» требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
- Глушков Е.А., Кисличенко А.Г., Рамазанова М.С. Эффективность ОФЭКТ/КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты. Сибирский онкологический журнал. 2015; (6): 19–25. [Glushkov E.A., Kislichenko A.G., Ramazanova M.S. The diagnostic efficacy of SPECT/CT in detection of bone metastasis in patients with breast and prostatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2015; (6): 19–25. (in Russian)]
- Лишманов Ю.В., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск, STT. 2010. 418 с. [Lishmanov Y.B., Chernov V.I. National guide on radionuclide diagnostics. Tomsk, STT. 2010. 418 p. (in Russian)]
- Manohar P.R., Rather T.A., Khan S.H., Malik D. Skeletal Metastases Presenting as Superscan on Technetium 99m Methylene Diphosphonate Whole Body Bone Scintigraphy in Different Type of Cancers: A 5-Year Retro-prospective Study. World J Nucl Med. 2017; 16 (1): 39–44. doi: 10.4103/1450-1147.181153.
- Bailly M., Besse H., Kerdraon R., Metard G., Gauvain S. 18F-FDG PET/CT superscan in prostate cancer. Clin Nucl Med. 2014 Oct; 39 (10): 912–4. doi: 10.1097/RLU.0000000000000376.
- Lawal I., Vorster M., Boshomane T., Ololade K., Ebenhan T., Satheke M. Metastatic Prostate Carcinoma Presenting as a Superscan on 68Ga-PSMA PET/CT. Clin Nucl Med. 2015 Sep; 40 (9): 755–6. doi: 10.1097/RLU.0000000000000870.
- Liu Y. Super-superscan on a bone scintigraphy. Clin Nucl Med. 2011 Mar; 36 (3): 227–8. doi: 10.1097/RLU.0b013e318208f503.
- Alam M.S., Fu L., Ren Y.Y., Wu H.B., Wang Q.S., Han Y.J., Zhou W.L., Li H.S., Wang Z. 18F-FDG super bone marrow uptake: a highly potent indicator for the malignant infiltration. Medicine (Baltimore) 2016 Dec; 95 (52): e5579. doi: 10.1097/MD.0000000000000579.
- Shikino K., Ikusaka M., Hirota Y., Sato E. Super bone scan: bone metastases of prostate cancer. BMJ Case Rep. 2014 Sep 16; 2014. pii: bcr2014206886. doi: 10.1136/bcr-2014-206886.
- Pouncey A.L., Fox T.P., Bryant C.A. Unilateral proptosis: an unusual case presentation of prostatic carcinoma. BMJ Case Rep. 2013 May 27; 2013. pii: bcr2013009904. doi: 10.1136/bcr-2013-009904.

- Rajkumar D., Singh J.C., Devasia A. Superscan in carcinoma prostate. Indian J Surg. 2008 Feb; 70 (1): 44–45. doi: 10.1007/s12262-008-0012-1.
- Grossman M., Zajac J.D. Hematological changes during androgen deprivation therapy. Asian J Androl. 2012 Mar; 14 (2): 187–192. doi: 10.1038/aja.2011.102.
- Betsch D.M., Gray S., Zed S.E. A case of metastatic prostate cancer and immune thrombocytopenia. Curr Oncol. 2017 Oct; 24 (5): e434e436. doi: 10.3747/co.24.3592.
- Drudge-Coates L., Oh W.K., Tombal B., Delacruz A., Tomlinson B., Ripley A.V., Mastris K., O'Sullivan J.M., Shore N.D. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr; 16 (2): e411e419. doi: 10.1016/j.clgc.2017.09.015.
- Kucukzeybek B. B., Calli A.O., Kucukzeybek Y., Bener S., Dere Y., Dirican A., Payzin K. B., Ozdemirkiran F., Tarhan M. O. The prognostic significance of bone marrow metastases: evaluation of 58 cases. Indian J Pathol Microbiol. 2014 Jul-Sep; 57 (3): 396–9. doi: 10.4130/0377-4929.138728.
- Nieder C., Haukland E., Pawinski A., Dalhaug A. Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. BMC Cancer. 2010 Jun 13; 10: 284. doi: 10.1186/1471-2407-10-284.
- Mangaonkar A. A., Gupta H. R., Bera B. M., Barmare S. Bone marrow fibrosis and metastatic prostate adenocarcinoma. BMJ Case Rep. 2013 May 27; 2013. pii: bcr2013009904. doi: 10.1136/bcr-2013-009904.
- Маркова А.С., Матвеев В.Б., Назранов Б.М. Последовательная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: новые возможности. Онкоурология. 2018; 14(3): 120–127. [Markova A.S., Matveev V.B., Nazranov B.M. Sequential therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: new possibilities. Cancer Urology. 2018; 14(3): 120–127 (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-120-127.
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колонтарев К.Б., Матвеев В.Б., Пушкар Д.Ю., Раснер П.И., Харчилава Р.Р. Клинические рекомендации: рак предстательной железы. Москва, 2018. 71 с. [Aleksseev B.Ya., Kaprin A.D., Kolontarev K.B., Matveev V.B., Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Harchilava R.R. Clinical guidelines: prostate cancer, 2018. 71 p. (in Russian)].
- Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии.

Онкоурология 2018; 14(4): 139–149. [Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. Cancer Urology 2018; 14(4): 139–149. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149.

21. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (cited 30.04.2019).

Поступила/Received 30.04.2019
Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шумилина Наталья Юрьевна, заведующая отделением радионуклидной диагностики, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия). E-mail: nilimush@bk.ru.

Вязьмин Вадим Викторович, клинический ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия).

Евдокимова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). ORCID: 0000-0002-4274-9680. Researcher ID (WOS): U-7513-2018.

Дашанов Дмитрий Олегович, врач-онколог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Россия).

Чанчикова Наталья Геннадьевна, главный внештатный специалист радиолог Минздрава Красноярского края, директор Центра ядерной медицины Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России (г. Красноярск, Россия).

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шумилина Наталья Юрьевна: анализ научной работы, литературный обзор, обработка клинического материала, составление черновика рукописи.

Вязьмин Вадим Викторович: анализ научной работы, литературный обзор, статистическая обработка, составление черновика рукописи и оформление статьи.

Евдокимова Елена Юрьевна: анализ научной работы, коррекция черновика рукописи.

Дашанов Дмитрий Олегович: анализ научной работы, оформление демонстрационного материала.

Чанчикова Наталья Геннадьевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зуков Руслан Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, коррекция черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya Yu. Shumilina, MD, Head of Radionuclide Diagnostic Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: nilimush@bk.ru.

Vadim V. Vyazmin, Resident physician, Department of Oncology and Radiation Therapy with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia).

Elena Yu. Evdokimova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4274-9680. Researcher ID (WOS): U-7513-2018.

Dmitriy O. Dashanov, MD, oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia).

Natalya G. Chanchikova, MD, Director of the Center of Nuclear Medicine of the Siberian Research Clinical Centre under FMBA of Russian (Krasnoyarsk, Russia).

Ruslan A. Zukov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalya Yu. Shumilina: analysis of the study results, literature review, clinical data management, drafting of the manuscript.

Vadim V. Vyazmin: analysis of the study results, literature review, statistical data processing, drafting and final preparation of the manuscript.

Elena Yu. Evdokimova: analysis of the study results, manuscript draft correction.

Dmitriy O. Dashanov: analysis of the study results, preparation of scientific illustrations.

Natalya G. Chanchikova: analysis of the study results, critical review with valuable intellectual content.

Ruslan A. Zukov: concept design, analysis of the study results, manuscript draft correction.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Афонин Г.В., Гулидов И.А., Рагулин Ю.А., Бекетов Е.Е., Гамаюнов С.В., Жариков А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования больным раком молочной железы I–IIIA стадии. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 25–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-25-33.

For citation: Afonin G.V., Gulidov I.A., Ragulin Y.A., Beketov E.E., Gamayunov S.V., Zharikov A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Analysis of safety of postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy for patients with stage I–IIIA breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 25–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-25-33.

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ УСКОРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–IIIA СТАДИИ

Г.В. Афонин¹, И.А. Гулидов¹, Ю.А. Рагулин¹, Е.Е. Бекетов¹, С.В. Гамаюнов¹,
А.А. Жариков¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия¹

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Минздрава России, г. Обнинск, Россия²

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

Аннотация

Цель исследования – сравнительный анализ безопасности проведения послеоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного гипофракционирования больным раком молочной железы I–IIIA стадии. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные обследования и лечения 316 пациенток с диагнозом рак молочной железы I–IIIA стадий, получавших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2018 г. Послеоперационный курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования до СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр облучения получили 223 пациентки. Лучевая терапия в контрольной группе проводилась в конвенциональном режиме: РОД 2 Гр до СОД 50 Гр (n=93). Оценка качества жизни пациенток проведена при помощи опросника EQ-5D, состоящего из 2 страниц: описательная часть и визуально-аналоговая шкала (EQ VAS). **Результаты.** Установлено, что частота возникновения отека верхней конечности не зависит от режима фракционирования. Данное осложнение встречается чаще при облучении подмышечной области (в 37 % случаев) и при выполнении радикальной мастэктомии (в 17 % случаев). Качество жизни пациенток, оцененное при помощи опросника EQ-5D, не отличалось в исследуемых группах. **Заключение.** Послеоперационная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр является безопасной методикой и может применяться как после органосохраняющих операций, так и после радикальных мастэктомий. Использование данной методики является предпочтительным по сравнению с конвенциональным режимом ввиду сокращения сроков лечения при сопоставимых показателях качества жизни. Облучение подмышечной области достоверно увеличивает риск возникновения лимфедемы верхней конечности.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, лучевая терапия, качество жизни, лучевые осложнения, лимфедема.

ANALYSIS OF SAFETY OF POSTOPERATIVE ACCELERATED HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH STAGE I–IIIA BREAST CANCER

G.V. Afonin¹, I.A. Gulidov¹, Y.A. Ragulin¹, E.E. Beketov¹, S.V. Gamayunov¹,
A.A. Zharikov¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin²

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

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

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation²

4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia²

Abstract

Aim: to conduct a comparative analysis of the safety of postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy for patients with stage I–IIIA breast cancer. **Material and Methods.** From 2013 to 2017, 316 patients with stage I–IIIA breast cancer were treated at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center. Postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy at a single daily dose of 2.7 Gy to a total dose of 40.5 Gy was given to 223 patients. The control group patients received the conventional radiation therapy at 2 Gy per fraction to a total dose of 50 Gy (n=93). The quality of life of patients was evaluated using the questionnaire EQ-5D consisting of descriptive part and a visual analogue scale (EQ VAS). **Results.** The frequency of edema of the upper limb did not depend on the fractionation regimen. This complication occurred more often in cases with axillary radiotherapy ($p<0.01$) and in cases with radical mastectomy. No difference in the quality of life between the patient groups was found. **Conclusion.** Postoperative accelerated hypofractionated radiotherapy at 2.7 Gy per fraction to a total dose of 40.5 Gy is safe and can be used after both organ-sparing surgery and radical mastectomy. This radiotherapy regimen is more preferable than the conventional one due to the reduced treatment time. Axillary radiotherapy significantly increases the risk of lymphedema of the upper limb.

Key words: breast cancer, radiation therapy, quality of life, radiation-induced complications, lymphedema.

Введение

На протяжении многих лет рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний как в мире, так и в России [1]. Несмотря на современные достижения лекарственной терапии и совершенствование хирургических подходов, лучевая терапия остается важнейшим компонентом мультидисциплинарного подхода в лечении данной патологии. В настоящее время все больший интерес вызывают режимы ускоренного гипофракционирования послеоперационной лучевой терапии. Методика характеризуется уменьшением срока проводимого лучевого лечения за счет увеличения дневных разовых очаговых доз облучения. По данным зарубежных и отечественных авторов, режимы гипофракционирования не уступают конвенциональному по показателям безопасности и онкологической эффективности [2, 3].

Проведение комбинированного лечения рака молочной железы зачастую сопровождается ранними и поздними лучевыми осложнениями. Их лечение представляет особую сложность для клиницистов и не всегда приводит к достижению удовлетворительных результатов. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений комбинированного лечения РМЖ является отек верхней

конечности. Его формированию способствуют несколько факторов. По мнению одних авторов, это в первую очередь травма, связанная с хирургическим лечением. Их данные свидетельствуют о том, что количество удаленных лимфоузлов влияет на формирование лимфатического отека [4, 5]. Другие исследования указывают на то, что риск возникновения лимфедемы является многофакторным и выше у пациенток с высоким индексом массы тела, получивших адъювантную лучевую терапию после обширных хирургических вмешательств и химиотерапевтического лечения [6–9]. Облучение подмышечных лимфоколлекторов также достоверно повышает частоту возникновения лимфатических отеков [10–11].

Полученные отдаленные результаты облучения лимфоколлекторов в режиме гипофракционирования исследований START-A и START-B демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в частоте лучевых осложнений в исследуемых группах. Лишь в группе с режимом 13 фракций по 3,3 Гр частота побочных эффектов была выше по сравнению с конвенциональным режимом [12].

Еще одним значимым фактором при формировании плана лечения данной категории больных является качество жизни. Современные возможности

медицины позволяют пациенту получить эффективное лечение, добиться стойкой ремиссии, а зачастую и полного излечения заболевания. Качество жизни должно быть на высоком уровне в процессе всего времени лечения и сохраняться после его завершения. В свою очередь, оценка данного показателя – актуальная и сложная задача и не всегда достоверно отображает состояние пациента. Однако существует ряд научных работ по изучению качества жизни больных раком молочной железы, получивших послеоперационную лучевую терапию. В международной практике с данной целью используются несколько видов опросников. Наиболее популярные из них EQ-5D и EORTC-QLQ-BR23. Опросники могут быть применены для оценки качества жизни пациенток, получивших послеоперационную лучевую терапию как на ранней стадии заболевания после проведенного органосохраняющего лечения [13], так и у пациенток, получивших лучевую терапию после мастэктомии [14].

Целью исследования явился анализ частоты поздних лучевых осложнений в зависимости от режима фракционирования и объема хирургического лечения, а также оценка качества жизни больных РМЖ.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные обследования и лечения 316 пациенток с РМЖ I–IIIA стадий, получавших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2013 по 2018 г. Распространенность опухолевого процесса оценивали по данным осмотра, пальпации, маммографии, ультразвукового исследования. Во всех случаях диагноз подтвержден морфологически, проведено иммуногистохимическое исследование и определен молекулярный подтип опухоли. Для исключения отдаленных метастазов всем больным проводилась рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза. По показаниям выполнялось дополнительное обследование: ПЭТ/КТ, МРТ, СКТ. Опухолевый процесс стадировали по международной классификации TNM (7-е издание, 2010 г.).

Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ) с сохранением малой и большой грудной мышц получили 115 пациенток, органосохраняющее хирургическое лечение (ра-

Таблица 1/Table 1

Распределение РМЖ по молекулярному типу в группах
Distribution of molecular subtypes of breast in both groups

Режим лучевой терапии/ Radiotherapy regimen	Молекулярный тип РМЖ/Molecular type of BC					Всего/ Total
	Люминаль- ный A/ Luminal A	Люминальный B/ Luminal B		Her2+	Трижды- негативный/ Triple-nega- tive	
		Her2-	Her2+			
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр/ 2 Gy per fraction, 50 Gy total dose	51 (54,8 %)	16 (17,2 %)	20 (21,5 %)	2 (2,2 %)	4 (4,3 %)	93
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр/ 2.7 Gy per fraction, 40.5 Gy total dose	103 (46,2 %)	52 (23,3 %)	26 (11,7 %)	9 (4 %)	33 (14,8 %)	223
Итого/Total	154 (48,7 %)	68 (21,5 %)	46 (14,6 %)	11 (3,5 %)	37 (11,7 %)	316

Таблица 2/Table 2

Распределение больных РМЖ по стадии заболевания в группах
Distribution of patients with breast cancer by stage

Режим лучевой терапии/ Radiotherapy regimen	Стадия заболевания/Tumor stage				Всего/ Total
	IA	IIA	IIIB	IIIA	
РОД 2 Гр, СОД 50 Гр/ 2 Gy per fraction, 50 Gy total dose	19 (20,4 %)	22 (23,7 %)	33 (35,5 %)	19 (20,4 %)	93
РОД 2,7 Гр, СОД 40,5 Гр/ 2.7 Gy per fraction, 40.5 Gy total dose	68 (30,5 %)	63 (28,2 %)	41 (18,4 %)	51 (22,9 %)	223
Итого/Total	87 (27,5 %)	85 (26,9 %)	74 (23,4 %)	70 (22,2 %)	316

Таблица 3/Table 3

Влияние вида хирургического лечения на формирование лимфедемы (для всех групп фракционирования)

Effect of the type of surgery on the development of lymphodema

Лимфедема/ Lymphodema	Количество пациентов/Number of patients		p
	PMЭ/Radical nastectomy	OCO/Organ-sparing surgery	
Нет/No	96 (83 %)	177 (94 %)	<0,01
Есть/Yes	19 (17 %)	11 (6 %)	

Таблица 4/Table 4

Влияние облучения подмышечной области на формирование лимфедемы

Effect of axillary radiotherapy on the development of lymphodema

Лимфедема/ Lymphodema	Количество пациентов/Number of patients		p
	Облучение аксиллярной области/ Axillary radiotherapy	Аксиллярная область не облучалась/ Axillary region was not treated	
Нет/No	24 (63 %)	261 (94 %)	<0,01
Есть/Yes	14 (37 %)	17 (6 %)	

дикальные резекции, онкопластические резекции) было выполнено 188 больным.

Послеоперационный курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования до СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 Гр получили 223 пациентки. Лучевая терапия в контрольной группе проводилась в конвенциональном режиме: РОД 2 Гр до СОД 50 Гр (n=93). Лучевое лечение в обеих группах проводилось 5 раз в неделю. Общая продолжительность лучевой терапии в исследуемой группе составила 15 рабочих дней, в контрольной группе на 10 рабочих дней больше. Обе группы сопоставимы по стадии заболевания, молекулярно-биологическому подтипу опухоли и объему операций. В сравниваемых группах преобладал РМЖ люминального типа А (табл. 1, 2).

При проведении лучевой терапии использовались линейные ускорители электронов Philips SL-75 и SL-20. Стандартная подготовка включала в себя КТ-топометрию и дозиметрическое 2D-планирование лучевой терапии в системе «ROCS» для линейных ускорителей с энергией фотонов 6 МэВ. Лучевое воздействие на зоны регионарного метастазирования проводили в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Системная терапия проводилась согласно отечественным и международным рекомендациям с учетом молекулярного типа опухоли, возраста пациентки и стадии заболевания.

Оценка острых лучевых реакций выполнялась в соответствии с критериями CTCAE v.4.03 [15]. Поздние лучевые повреждения ранжировались по шкале LENT SOMA [16]. Ультразвуковое исследование выполнялось после клинической оценки состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки. Обследование проводилось на аппарате фирмы В-К Medical линейным датчиком с частотой 12 МГц. В процессе исследования использовался В ре-

жим для оценки структуры и эхогенности мягких тканей, а также режимы цветового и энергетического доплеровского картирования для изучения васкуляризации облученной зоны. При оценке ультразвуковой картины во внимание принимались следующие критерии: наличие или отсутствие фиброза, снижение секуляризации и утолщение кожи (рис. 1).

Оценка качества жизни пациенток проведена при помощи опросника EQ-5D, состоящего из 2 страниц: описательная часть и визуально-аналоговая шкала (EQ VAS). Описательная часть включает в себя оценку пяти характеристик: подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/

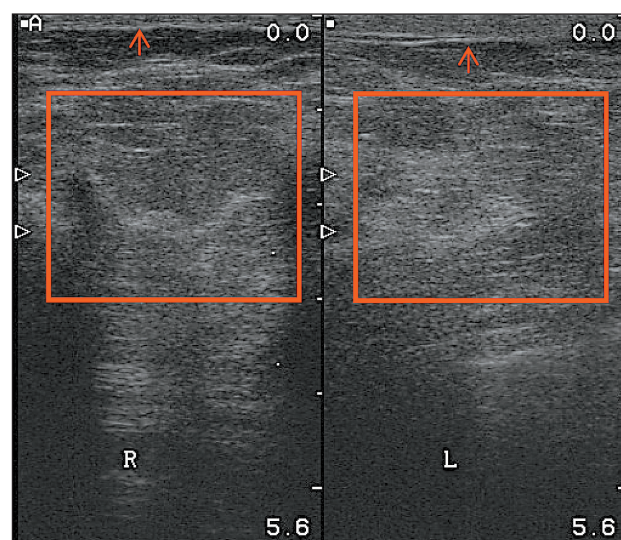


Рис. 1. УЗИ картина постлучевых изменений в левой молочной железе, утолщение кожи и выраженный фиброз в левой молочной железе

Fig. 1. Ultrasound image of post-radiation changes in the left breast. Skin thickening and severe fibrosis in the left breast

депрессия. Каждая категория имеет 5 уровней: нет проблем, незначительные проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы, крайне выраженные проблемы. Пациент самостоятельно заполняет опросник, делая отметку в ячейке с наиболее соответствующим описанием в каждой из 5 категорий. При последующей оценке каждая отметка переводится в цифровое выражение, где 1 – отсутствие проявления болезни, 5 – крайне тяжелая симптоматика. Визуально аналоговая шкала отражает самооценку здоровья респондента на 20-сантиметровой вертикальной шкале с отметками от 0 до 100 и надписями сверху: «лучшее состояние здоровья, которое можно себе представить» и внизу: «худшее состояние здоровья, которое можно себе представить». Пациенты ставят крестик на шкале, указывая оцениваемое ими состояние здоровья, а затем переносят полученное по шкале значение в квадрат. Эта информация используется для оценки состояния здоровья пациентов [17, 18].

Статистическая обработка проводилась при помощи общепринятых статистических методик: критерия χ^2 , точного критерия Фишера, парного критерия Стьюдента. Накопление, хранение и обработку информации проводили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку про-

водили в программе SPSS версии 22. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами были проанализированы случаи возникновения лимфедемы. Изучены факторы, повлиявшие на их возникновение. Полученные результаты указывают на то, что при выполнении РМЭ значимо увеличивается риск формирования отека верхней конечности ($p < 0,01$). Напротив, органосохраняющие операции (ОСО) оказались более безопасными в этом отношении (табл. 3). Частота развития лимфедемы при радикальных мастэктомиях составила 17 %, что в 2,8 раза выше, чем при ОСО – 6 %.

В свою очередь, режим фракционирования статистически достоверно не повлиял на формирование лимфатического отека верхней конечности. Данное осложнение в основной группе возникало в 8 % случаев, в контрольной – в 14 %. В 38 случаях проводилось облучение подмышечной области. У 14 пациенток в отдаленном периоде возник отек верхней конечности. В группе пациенток, которым не проводилось облучение аксиллярной области, в 17 из 278 случаев была отмечена лимфедема верхней конечности. Частота лимфедемы (табл. 4) в случае облучения подмышечной области со-

Таблица 5/Table 5

Данные по прогнозируемой частоте проявления лимфедемы в зависимости от УЗИ-критериев
Predicted incidence of lymphedema depending on ultrasound criteria

Критерий/ Criterion	Частота проявления лимфостаза/ Frequency of lymphostasis	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity
Фиброз/Fibrosis	25 %	93 %	45 %
Утолщение кожи/Skin thickening	30 %	83 %	62 %
Снижение васкуляризации/ Vascularization reduction	28 %	67 %	67 %

Таблица 6/Table 6

Данные по индексу состояния EQ-5D-5L Crosswalk Index пациенток до и после лечения
The EQ-5D-5L Crosswalk Index values before and after treatment

Критерий/ Criterion	2,7–40,5 Гр/ 2.7–40.5 Gy		2–50 Гр/ 2–50 Gy	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
Среднее значение, стандартное отклонение/ Mean, standard deviation	0,774 ± 0,082	0,782 ± 0,110	0,789 ± 0,061	0,795 ± 0,072
Доверительный интервал/ Confidence interval	0,750 ÷ 0,798	0,750 ÷ 0,798	0,768 ÷ 0,810	0,770 ÷ 0,820
Доля пациенток с улучшением/ухудшением состояния по индексу/ Percentage of patients with improvement/ worsening by index	58 %/ 35 %		49 %/ 46 %	
p по парному критерию Стьюдента до и после лечения/ p-value by paired Student's-t test before and after treatment	>0,05		>0,05	

ставила 37 %, что в 6 раз выше, чем у пациенток без ее облучения (6 %). Различия статистически достоверны ($p < 0,01$)

В табл. 5 представлены данные по прогностической ценности УЗИ-критериев (фиброз, утолщение кожи, снижение васкуляризации) в отношении проявления лимфатического отека верхней конечности. Частота проявления всех трех критериев была достоверно выше в исследуемой группе по точному критерию Фишера ($p < 0,01$). Можно отметить, что наиболее сбалансированным с точки зрения чувствительности и специфичности оказался критерий «утолщение кожи». Менее ценным с точки зрения чувствительности оказался критерий «снижение васкуляризации». Фиброз был наиболее встречаемым сопутствующим фактором у пациенток с лимфостазом (частота в 8,9 раза выше, чем в контроле).

Это отражается на высоком значении чувствительности данного показателя (93 %), однако низкая специфичность (45 %) не позволяет рассматривать изучаемый критерий как перспективный.

Проведена оценка качества жизни пациенток в обеих группах фракционирования при помощи опросника EQ-5D (рис. 2, 3). Сравнение ответов до и после лечения в каждой группе пациенток по парному критерию Стьюдента демонстрирует отсутствие различий показателей качества жизни при различных методиках фракционирования. В соответствии с методикой анализа опросников были рассчитаны значения индекса состояния до и после лечения в обеих исследуемых группах (табл. 6). Полученные результаты также указывают на отсутствие статистически значимых различий данного показателя между группами.

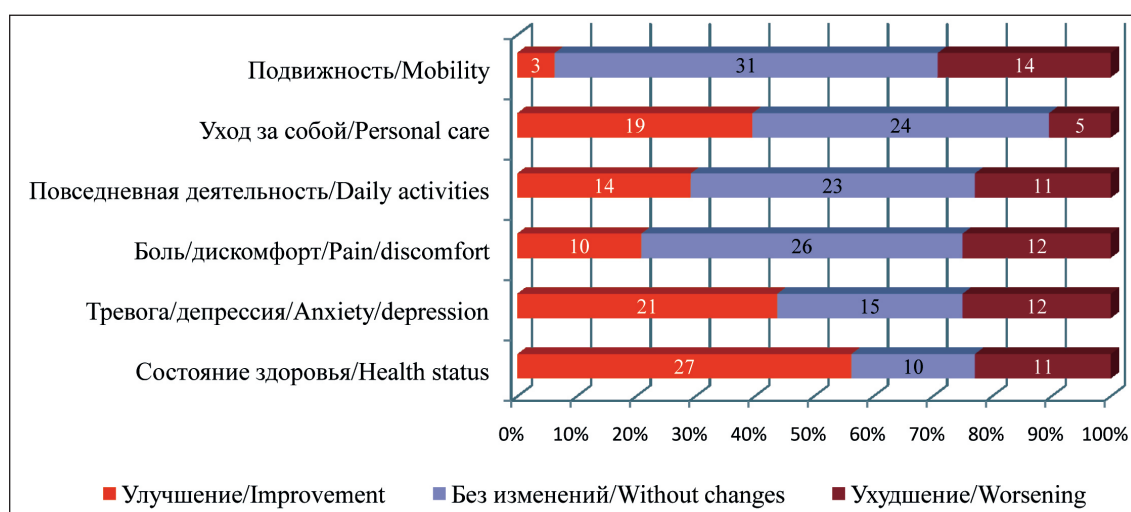


Рис. 2. Изменение состояния пациенток группы «2,7–40,5» по данным анкет EQ-5D (цифрами отмечено количество пациенток)
Fig. 2. Changes in the quality of life of patients of the group «2.7–40.5» according to the questionnaire EQ-5D (the numbers indicate the number of patients)

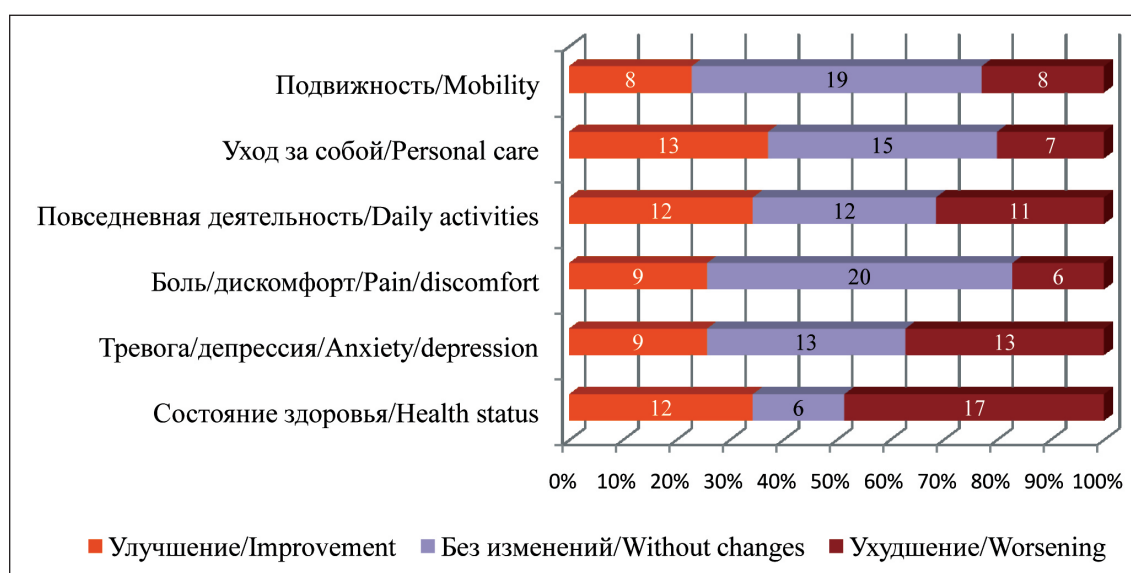


Рис. 3. Изменение состояния пациенток группы «2–50» по данным анкет EQ-5D (цифрами отмечено количество пациенток)
Fig. 3. Changes in the quality of life of patients of the group «2–50» according to the questionnaire EQ-5D (the numbers indicate the number of patients)

Обсуждение

Послеоперационная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования является эффективным и безопасным методом лечения больных РМЖ. Рекомендации ведущих международных организаций основываются в основном на наиболее крупных исследованиях в данной области UK START. Однако применение ускоренного режима фракционирования после РМЭ по-прежнему ограничено. Результаты нашего исследования показывают, что режим ускоренного гипофракционирования может быть применим как после органосохраняющих операций, так и после РМЭ, так как не приводит к увеличению числа ранних и поздних лучевых осложнений. Наш опыт не противоречит данным зарубежных коллег. Так, в рандомизированном исследовании китайских исследователей по изучению лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных после мастэктомии получены сопоставимые результаты с группой классического фракционирования по показателям общей и безрецидивной выживаемости при одинаковых показателях острой и поздней лучевой токсичности. Ранняя кожная токсичность III степени оказалась выше в контрольной группе – 8 % против 3 % – в исследуемой. Отек верхней конечности в группах возникал с одинаковой частотой [19]. Анализ отдаленных результатов исследования START также показал безопасность режима гипофракционирования в отношении формирования лимфедемы [20]. На формирование отека верхней конечности повлияли такие факторы, как облучение аксиллярной области и объем операции, независимо от режима фракционирования, что

должно быть учтено при формировании индивидуальных программ реабилитации пациенток и при планировании лечения.

За последние годы показания к проведению послеоперационной лучевой терапии в ускоренных режимах расширились. Так, в своих последних рекомендациях эксперты ASTRO отдают предпочтение применению режимов гипофракционирования независимо от возраста, стадии заболевания, применения химиотерапевтического лечения [21]. Методика удобна для пациенток, рентабельна и может быть рекомендована к практическому применению с расширенными показаниями.

Заключение

Проведенный нами анализ показал, что лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования СОД 40,5 Гр в РОД 2,7 является безопасной методикой, не приводит к увеличению частоты лимфатических отеков верхней конечности и не ухудшает качество жизни данной категории больных. Облучение подмышечной области достоверно увеличивает риск возникновения лимфедемы верхней конечности. Ведущую роль в формировании отека верхней конечности играет объем хирургического вмешательства. Наличие таких УЗИ критериев, как обеднение васкуляризации кожи и подкожно-жировой клетчатки, наличие фиброза и утолщение кожи, могут служить прогностическими факторами возникновения лимфедемы. Применение опросников предоставило интересные данные по изменению состояния пациенток, однако в целом не позволило выявить какие-либо различия между сравниваемыми группами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., Agrawal R.K., Barrett J., Barrett-Lee P.J., Dobbs H.J., Hopwood P., Lawton P.A., Magee B.J., Mills J., Simmons S., Sydenham M.A., Venables K., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct; 14(11): 1086–94. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
3. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., Julian J.A., MacKenzie R., Parpia S., Shelley W., Grimard L., Bowen J., Lukka H., Perera F., Fyles A., Schneider K., Gulavita S., Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11; 362(6): 513–20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260.
4. 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.
5. Vieira A.J., da Costa A.M., de Souza J.L., Coelho R.R., de Oliveira C.Z., Sarri A.J., Junior R.J., Zucca-Matthes G. Risk Factors for Arm Lymphedema in a Cohort of Breast Cancer Patients Followed up for 10 Years. *Breast Care (Basel).* 2016 Feb; 11(1): 45–50. doi: 10.1159/000442489.
6. Rupp J., Hadamitzky C., Henkenberens C., Christiansen H., Steinmann D., Bruns F. Frequency and risk factors for arm lymphedema after multimodal breast-conserving treatment of nodal positive breast Cancer – a long-term observation. *Radiat Oncol.* 2019; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13014-019-1243-y.
7. Nguyen T.T., Hoskin T.L., Habermann E.B., Cheville A.L., Boughey J.C. Breast Cancer Related Lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone – results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct; 24(10): 2972–2980. doi: 10.1245/s10434-017-5960-x.
8. Zou L., Liu F.H., Shen P.P., Hu Y., Liu X.Q., Xu Y.Y., Pen Q.L., Wang B., Zhu Y.Q., Tian Y. The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer.* 2018 May; 25(3): 309–314. doi: 10.1007/s12282-018-0830-3.
9. Ugur S., Arici C., Yaprak M., Mesci A., Arici G.A., Dolay K., Ozmen I. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2013 Jun; 11(2): 72–5. doi: 10.1089/lrb.2013.0004.
10. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R., Ackerman I., Chua B.H., Nabid A., Vallis K.A., White J.R., Rousseau P., Fortin A., Pierce L.J., Manchul L., Chafe S., Nolan M.C., Craighead P., Bowen J., McCready D.R., Pritchard K.I., Gelmon K., Murray Y., Chapman J.A., Chen B.E., Levine M.N.; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23; 373(4): 307–16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340.
11. Warren L.E., Miller C.L., Horick N., Skolny M.N., Jammallo L.S., Sadek B.T., Shenouda M.N., O'Toole J.A., MacDonald S.M., Specht M.C., Taghian A.G. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1; 88(3): 565–71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.232.
12. Haviland J.S., Mannino M., Griffin C., Porta N., Sydenham M., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiation Oncol.* 2018 Jan; 126(1): 155–162. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.033.
13. Rim C.H., Ahn S.J., Kim J.H., Yoon W.S., Chun M., Yang D.S., Lee J.H., Kim K., Kong M., Kim S., Kim J., Park K.R., Shin Y.J., Ma S.Y., Jeong B.K., Kim S.S., Kim Y.B., Lee D.S., Cha J. An assessment of quality of life for early phase after adjuvant radiotherapy in breast cancer survivors:

a Korean multicenter survey (KROG 14-09). Health Qual Life Outcomes. 2017 May 10; 15(1): 96. doi: 10.1186/s12955-017-0673-1.

14. Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., Clarke J., Kunkler L.H., Russell N.S.; MRC SUPREMO trial UK investigators. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2018 Nov; 19(11): 1516–1529. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1.

15. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03. 14 June, 2010. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. 2010; 179–187.

16. LENT SOMA scales for all anatomic sites. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31(1049): 1091.

17. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., Janssen M.F., Kind P., Parkin D., Bonsel G., Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Quality of Life Research. 2011; 20(10): 1727–1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.

18. Stolk E., Ludwig K., Rand K., van Hout B., Ramos-Goñi J.M. Overview, Update, and Lessons Learned From the International EQ-5D-5L Valuation Work: Version 2 of the EQ-5D-5L Valuation Protocol. Value Health. 2019 Jan; 22 (1): 23–30. doi: 10.1016/j.jval.2018.05.010.

19. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., Wang W.H., Hu C., Liu Y.P., Jin J., Liu X.F., Yu Z.H., Ren H., Li N., Lu N.N., Tang Y., Tang Y., Qi S.N., Sun G.Y., Peng R., Li S., Chen B., Yang Y., Li Y.X. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Mar; 20(3): 352–360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.

20. Haviland J.S., Mannino M., Griffin C., Porta N., Sydenham M., Bliss J.M., Yarnold J.R.; START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. Radiother Oncol. 2018 Jan; 126(1): 155–162. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.033.

21. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R., Freedman G., Haffty B., Hahn C., Halberg F., Hoffman K., Horst K., Moran J., Patton C., Perlmuter J., Warren L., Whelan T., Wright J.L., Jaggi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2018 May/June; 8(3): 145–152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012.

Поступила/Received 13.07.2019
Принята в печать/Accepted 18.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афонин Григорий Владиславович, аспирант, врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru. SPIN-код: 9039-6110. Author ID (РИНЦ): 896307. ORCID: 0000-0002-7128-2397. Researcher ID (WOS): O-3150-2017.

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

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6453-6594. AuthorID (РИНЦ): 696041. ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID (WOS): L-5417-2016.

Бекетов Евгений Евгеньевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией научно-методического развития радиологических технологий, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9255-1920. ORCID: 0000-0002-2485-6482. AuthorID (РИНЦ): 670799. Researcher ID (WOS): A-6717-2015.

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

Жариков Антон Андреевич, научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4227-2799. ORCID: 0000-0002-2891-3667.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, генеральный директор, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Афонин Григорий Владиславович: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования, статистическая обработка, написание статьи.

Гулидов Игорь Александрович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рагулин Юрий Александрович: разработка концепции научной работы.

Бекетов Евгений Евгеньевич: статистическая обработка.

Гамаюнов Сергей Викторович: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жариков Антон Андреевич: сбор материала исследования, проведение анализа полученных данных.

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

Каприн Андрей Дмитриевич: рецензирование, 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

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

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

Yury A. Ragulin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Radiation Therapy and Surgery for Thoracic Tumors, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5352-9248. Researcher ID: L-5417-2016.

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

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

Anton A. Zharikov, MD, Researcher, Department of Ultrasound and Mimi-Invasive Technologies, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID 0000-0002-2891-3667

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

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

AUTHOR CONTRIBUTION

Grigory V. Afonin: study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, manuscript writing.

Igor A. Gulidov: study conception and design, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Yury A. Ragulin: study conception and design.

Evgeny E. Beketov: statistical analysis.

Sergey V. Gamayunov: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Anton A. Zharikov: data collection, data analysis.

Sergey A. Ivanov: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript 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: Великая В.В., Балацкая Л.Н., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Егорова М.Ю. Качество жизни больных местнораспространенным раком молочной железы после комплексного лечения с применением нейтронной терапии. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-34-40.

For citation: Velikaya V.V., Balatskaya L.N., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Egorova M.Y. Quality of life of patients with locally advanced breast cancer after neutron therapy. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 34–40. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-34-40.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

**В.В. Великая¹, Л.Н. Балацкая¹, Ж.А. Старцева¹, В.Е. Гольдберг¹,
Н.О. Попова¹, М.Ю. Егорова²**

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

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Аннотация

Изучено качество жизни у 42 пациенток с местнораспространенным раком молочной железы T2–4N0–3M0 стадии после комплексного лечения с применением лучевой терапии различными видами излучения. Для оценки качества жизни использовались опросники EORTC QLQ–30 (version 3.0) и EORTC QLQ–BR–23. Было показано, что в основной группе (n=20) после адъювантной нейтронной терапии, так же как и в группе сравнения (n=22) после фотонной терапии, отмечалось незначительное снижение физического и эмоционального состояния больных, а такие симптомы, как тошнота/рвота, дискомфорт в области передней грудной стенки, были невыраженными. Отмечено увеличение показателя одышки после нейтронной терапии на 6 баллов (при исходном уровне 15,0 ± 5,7 балла) у больных с сопутствующей легочной патологией. Через 12 мес показатель одышки снизился до 5,26 ± 2,9 балла. Локальные пневмофиброзы I–II степени диагностированы у 2 (10 %) из 20 больных местнораспространенным раком молочной железы. После фотонной терапии отмечалось возрастание одышки на 11 баллов (при исходном уровне – 14,3 ± 5,1 балла), снижение уровня одышки через 12 мес до 7,1 ± 3,1 балла. Развитие лучевого пневмофиброза I–II степени наблюдалось у 4 (18 %) из 22 больных. Снижение общего статуса здоровья после проведения лучевой терапии в обеих группах исследования было умеренным. После завершения комплексного лечения через 12 мес все пациентки с местнораспространенным раком молочной железы субъективно отмечали подъем общего статуса здоровья – 78,3 ± 4,2 и 70,5 ± 4,8 балла соответственно. Таким образом, применение послеоперационной нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы не увеличивало частоту и степень осложнений и не ухудшало качество жизни пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, нейтронная терапия, местный рецидив, лучевые реакции, качество жизни.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AFTER NEUTRON THERAPY

V.V. Velikaya¹, L.N. Balatskaya¹, Zh.A. Startseva¹, V.E. Goldberg¹,
N.O. Popova¹, M.Y. Egorova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativniy Street, 634009, Russia. E-mail: viktorina.v.v@inbox.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia²

Abstract

Quality of life of 42 patients with locally advanced breast cancer (T2–4N0–3M0) after combined modality treatment including either neutron therapy or photon therapy was studied. The EORTC QLQ–30 (version 3.0) and EORTC QLQ–BR–23 questionnaires were used. A slight decrease in the physical and emotional state and nausea/vomiting were observed in the group of patients who received neutron therapy (n=20) as well as in the group of patients who received photon therapy (n=22). In patients of the neutron therapy group, an increase in the index of dyspnea by 6 points (with the baseline index of 15.0 ± 5.7 points) was observed. The dyspnea index decreased to 5.26 ± 2.9 points 12 months later in patients having no evidence of disease progression. Local pulmonary fibrosis was diagnosed in 2 (10 %) of 20 breast cancer patients. In photon therapy group patients, an increase in the index of dyspnea by 11 points (with the baseline index of 14.3 ± 5.1 points) was observed. In 12 months, the dyspnea index decreased to 7.1 ± 3.1 points. Local pulmonary fibrosis was diagnosed in 4 (18 %) of 22 patients. A moderate decline in the general health status was observed in both groups of patients after neutron therapy delivered to the anterior chest wall. However, all patients with locally advanced breast cancer subjectively noted the rise of the general health status 12 months after completion of treatment (78.3 ± 4.2 points, respectively). Thus, postoperative neutron therapy delivered to the anterior chest wall did not increase the frequency of complications and did not affect the quality of life of breast cancer patients.

Key words: breast cancer, combined modality treatment, radiation therapy, neutron therapy, local recurrence, radiation-induced damage, quality of life.

Введение

В России в структуре онкологической заболеваемости среди женщин рак молочной железы занимает первое место, составляя 21 %. Абсолютное число женщин, заболевших раком молочной железы (РМЖ) в России в 2016 г., составило 68 547, абсолютное число умерших – 22 248. Частота местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ) остается на высоком уровне, составляя 20–25 % [1].

Клиническая особенность МР РМЖ заключается в выраженной склонности к быстрому метастазированию и местному рецидивированию, поэтому комплексное лечение требует применения всех существующих методов: хирургического, лучевого, химиотерапевтического и гормонального [2]. Каждый метод в отдельности или в совокупности влияет на качество жизни (КЖ) больных. У значительной части пациенток выполнение радикальной мастэктомии оказывает постоянный травмирующий эффект. Проведение химиотерапии часто сопровождается тошнотой, рвотой, ранней менопаузой, депрессивным состоянием, которые отрицательно отражаются на качестве жизни пациенток. После лучевой терапии наблюдаются ранние или поздние лучевые осложнения, доставляющие больным дискомфорт [3, 4].

Однако применение адъювантной лучевой терапии (ЛТ) в комплексном лечении МР РМЖ снижает риск локорегионарных рецидивов [5], но под влиянием проводимой электронной, фотонной терапии возможно развитие радиорезистентности опухоли, что создает трудности в дальнейшем лечении [6]. Преодолеть развившуюся радиорезистентность позволяет применение быстрых нейтронов, которые, являясь плотноионизирующим излучением, имеют свои радиобиологические особенности и в то же время характеризуются повышенной частотой лучевых повреждений нормальных тканей [7]. Данных о влиянии нейтронной терапии на организм больных немного. Известно, что применение предоперационной нейтронной терапии на область молочной железы у больных МР РМЖ не ухудшало КЖ [8].

Качество жизни больных является одним из основных критериев оценки эффективности проводимого лечения наряду с традиционными клиническими показателями (непосредственными и отдаленными результатами). Оценка КЖ представляет собой простой и надежный метод изучения состояния здоровья человека, основанный на субъективном восприятии и дающий интегрально-цифровую характеристику его физического, психологического и социального функционирования

[9]. В настоящее время имеется много опросников, применяющихся в онкологии. Наиболее распространенными являются: американский опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский – EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer) [10]. Изучению КЖ у онкологических больных посвящено огромное количество публикаций [11–13]. Но при проведении нейтронной терапии на область передней грудной стенки в комплексном лечении у больных МР РМЖ КЖ больных не изучалось.

Цель исследования – изучить качество жизни больных местнораспространенным раком молочной железы как критерий оценки эффективности комплексного лечения с использованием адъювантной нейтронной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 42 пациентки МР РМЖ T2–4N0–3M0 в возрасте 38–70 лет (средний возраст – $51,6 \pm 2,2$ года), которым проводилось комплексное лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2003 по 2018 г. по схеме: 2–3 курса неoadъювантной химиотерапии, радикальная мастэктомия, 3–4 курса адъювантной химиотерапии, гормонотерапия по показаниям, дистанционная лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока, СОД 40–44 Гр и лучевая терапия на область передней грудной стенки. Средний период наблюдения – $8 \pm 1,4$ года. В зависимости от вида ионизирующего излучения на область передней грудной стенки пациентки были разделены на группы.

Исследуемая группа (n=20): послеоперационная нейтронная терапия, РОД 1,6–1,8 Гр, 3–4 сеанса, СОД 20,0–32,0 изоГр. Химиотерапия: CAF/FAC (n=10), доксорубицин + таксотер (n=7), доксорубицин + паклитаксел (n=3).

Группа сравнения (n=22): послеоперационная дистанционная лучевая терапия фотонным излу-

чением: РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр. Химиотерапия: CAF/FAC (n=8), доксорубицин + таксотер (n=10), доксорубицин + паклитаксел (n=4).

Изучение качества жизни у больных МР РМЖ после комплексного лечения с применением нейтронной терапии проводилось в рамках международного протокола с европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC). Использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях общий опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфический для больных РМЖ QLQ-BR23. Кроме функциональных параметров в исследовании у больных МР РМЖ проводилась оценка симптомов, таких как утомление, тошнота/рвота, боль, дискомфорт в области передней грудной стенки, одышка.

Анкетирование выполнялось до начала послеоперационной лучевой терапии, после ее окончания, а также через 6 и 12 мес после комплексного лечения. Указанные контрольные точки являлись оптимальными для оценки функциональных и симптоматических переменных. Процент пропусков на последней контрольной точке в изучаемых группах был минимальным и составил: в исследуемой группе больных МР РМЖ – 5 %, в группе сравнения – 4,5 %. Сроки проведения анкетирования были сопоставимы с клинико-функциональными результатами.

Статистическая обработка данных анкетирования проводилась с помощью средних значений показателей и пакета программ «Statistica for Windows» версия 6.0. Достоверность различий высчитывалась по «t» критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки влияния излучения на легочную ткань до начала и после лучевой терапии проводилось исследование функции внешнего дыхания в основной группе (нейтронная терапия) у 12 (60 %) из 20 больных и в группе сравнения (фотонная терапия) у 9 (41 %) из 22 больных МР РМЖ.

Таблица 1/Table 1

Показатели функциональных шкал (физическое и эмоциональное состояние) (EORTC QLQ-C 30 version 3.0)

Values of functional scales (physical and emotional function) (EORTC QLQ-C 30 version 3.0)

Метод лечения/ Type of treatment	Физическое состояние/ Physical function				Эмоциональное состояние/ Emotional function			
	До ЛТ/ Before RT	После ЛТ/ After RT	Через 6 мес/ After 6 months	Через 12мес/ After 12 months	До ЛТ/ Before RT	После ЛТ/ After RT	Через 6 мес/ After 6 months	Через 12 мес/ After 12 months
Нейтронная терапия/ Neutron therapy	$75 \pm 2,6$	$72 \pm 3,5$	$78 \pm 3,1$	$80 \pm 2,8$	$85,3 \pm 2,9$	$84,6 \pm 4,6$	$90,2 \pm 2,7$	$92,1 \pm 2,3$
Фотонная тера- пия/ Photon therapy	$74 \pm 3,2$	$67 \pm 4,2$	$73 \pm 2,9$	$77 \pm 2,7$	$87,2 \pm 3,1$	$72,2 \pm 3,9$	$89,1 \pm 2,5$	$91,3 \pm 2,2$

Результаты

Исходные показатели физического и эмоционального состояния больных МР РМЖ в обеих исследуемых группах до применения нейтронной и фотонной терапии были обусловлены проведением курсов неoadъювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии и адъювантной химиотерапии (табл. 1). После проведения лучевой терапии в обеих группах отмечалось незначительное снижение показателей физического состояния.

Однако показатель эмоциональной сферы значительно снизился (на 15 баллов) после проведения фотонной терапии, т.к. длительность стандартного курса дистанционной лучевой терапии составляла 1 мес. За это время у пациенток начинали появляться признаки раздражительности, нервозности, что, безусловно, сказывалось на изменении психоэмоционального состояния. Через 6 и 12 мес после комплексного лечения в обеих группах наблюдалось восстановление показателей физического и эмоционального состояния. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы по изучению КЖ у больных РМЖ после адъювантной лучевой терапии [14].

При изучении данных анкет специфичного для больных опросника EORTC QLQ-C30 (version 3)

следует выделить такой показатель, как одышка. Во-первых, у больных обеих групп на момент лучевой терапии молочная железа оперативно была удалена, что создавало близость легочной ткани при облучении передней грудной стенки, во-вторых, при проведении нейтронной терапии коллиматор облучения быстрыми нейтронами располагался перпендикулярно грудной стенке, в-третьих, у некоторых больных до начала НТ имелась сопутствующая легочная патология.

Так, у 7 (58 %) из 12 больных до нейтронной терапии показатели функции внешнего дыхания были в норме, у 5 (42 %) пациенток имелась сопутствующая легочная патология – хронический бронхит вне обострения (n=4) или бронхиальная астма легкой степени (n=1). После адъювантной нейтронной терапии у 5 (42 %) из 12 больных МР РМЖ отмечены легкие нарушения вентиляции по обструктивному типу I степени, у 4 (33 %) больных с наличием сопутствующей легочной патологии – по обструктивному типу II степени. У 3 (25 %) больных показатели функции внешнего дыхания после нейтронной терапии остались в норме.

В группе сравнения у 3 (33 %) из 9 больных до фотонной терапии показатели функции внешнего дыхания были в норме, у 6 (67 %) – имелась сопутствующая патология в виде хронического брон-

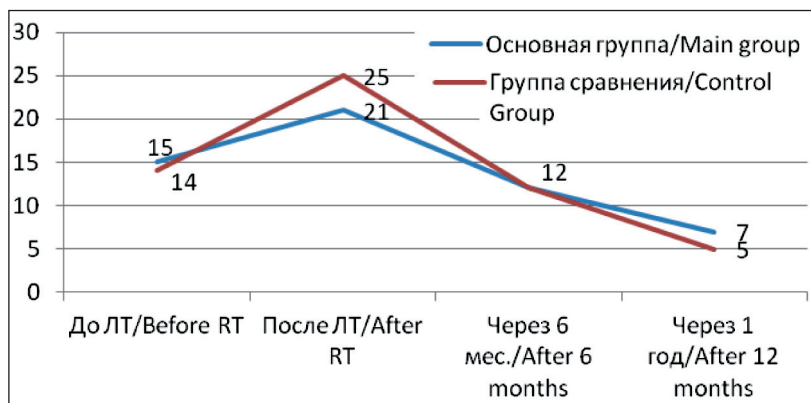


Рис. 1. Динамика симптоматического показателя (одышки) у больных МР РМЖ
Fig. 1. Changes in a symptomatic parameter (shortness of breath) in patients with locally advanced breast cancer

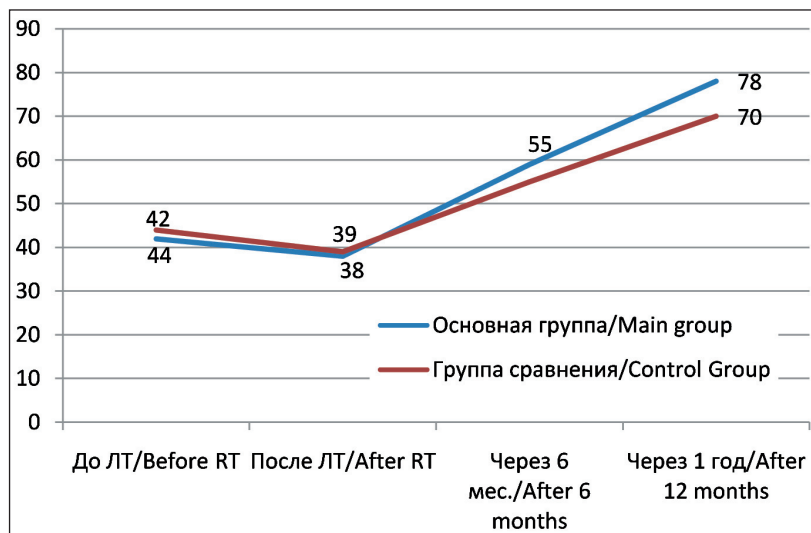


Рис. 2. Общий статус здоровья у больных МР РМЖ после комплексного лечения с использованием различных видов лучевой терапии
Fig. 2. General health status in patients with locally advanced breast cancer after radiotherapy

Таблица 2/Table 2

**Показатель симптоматической шкалы (дискомфорт в области передней грудной стенки)
(EORTC QLQ-BR 23)**

Values of symptomatic scale (discomfort in the anterior chest wall) (EORTC QLQ-BR 23)

Метод лечения/ Type of treatment	Дискомфорт в области передней грудной стенки/ Discomfort in the anterior chest wall			
	До ЛТ/ Before RT	После ЛТ/ After RT	Через 6 мес/ After 6 months	Через 12 мес/ After 12 months
Нейтронная терапия/ Neutron therapy	8,7 ± 2,6	11,3 ± 2,7	3,3 ± 1,3	1,2 ± 0,6
Фотонная терапия/ Photon therapy	10,2 ± 2,3	14,4 ± 2,6	5,3 ± 0,7	2,4 ± 0,8

хита вне обострения. После окончания фотонной терапии у всех 9 пациенток отмечались нарушения вентиляции легких: у 4 (44 %) – по обструктивному типу I степени, у 5 (56 %) пациенток с наличием сопутствующей легочной патологии – по обструктивному типу II степени. Кроме того, после нейтронной терапии отмечалось возрастание уровня одышки на 6 баллов при исходных $15,0 \pm 5,7$ балла, а после фотонной терапии – на 11 баллов, при исходном – $14,3 \pm 5,1$ балла (рис. 1). Всем больным была назначена противовоспалительная терапия с положительным эффектом.

Через 3–6 мес и через 1 год наблюдалась тенденция к снижению уровня одышки в обеих группах. При этом после адъювантной нейтронной терапии у 2 из 5 больных МР РМЖ с сопутствующей легочной патологией рентгенологически были диагностированы локальные пневмофиброзы I–II степени. В группе сравнения развитие лучевого пневмофиброза I–II степени наблюдалось у 4 (18 %) из 22 больных, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сопутствующей легочной патологии.

Учитывая сильное повреждающее действие нейтронной терапии, мы изучили симптомы со стороны непосредственно зоны облучения (передней грудной стенки) и сопоставили с развитием лучевых реакций кожи и подкожной клетчатки (опросник EORTC QLQ-BR-23). В обеих изучаемых группах до применения лучевой терапии отмечались дискомфорт в области передней грудной стенки и повышение гиперчувствительности, связанные с проведением радикальной мастэктомии. После нейтронной терапии отмечалось увеличение данного показателя на 3 балла, в группе сравнения – на 4 балла (табл. 2). В основной группе наблюдались острые лучевые реакции I–II степени у 4 (20 %) МР РМЖ, у 1 (5 %) – III степени; в группе сравнения – у 5 (23 %) больных – I–II степени, у 1 (5 %) – III степени (по RTOG/EORTC).

Общий статус здоровья (шкала EORTC QLQ-C30) является еще одним показателем, определяющим КЖ. Так, до начала лучевой терапии (после проведения неoadъювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии, адъювантной химиотерапии)

общий статус здоровья был невысоким: в основной группе – $42,3 \pm 4,9$ балла, в группе сравнения – $44,5 \pm 5,2$ балла. После проведения адъювантной лучевой терапии в обеих группах отмечалось умеренное снижение данного показателя. Однако через 12 мес все пациентки с МР РМЖ субъективно отмечали подъем общего статуса здоровья до $78,3 \pm 4,2$ и $70,5 \pm 4,8$ балла соответственно.

Обсуждение

Несмотря на сильное повреждающее действие нейтронной терапии и облучение перпендикулярно расположенным к грудной стенке коллиматором, у больных МР РМЖ не отмечено повышение частоты и выраженности общих и местных лучевых реакций нормальных тканей. Большую роль здесь сыграло множество факторов: улучшение планирования нейтронной терапии с КТ-разметкой полей облучения, обозначение критических органов и расчет на них дозовой нагрузки от быстрых нейтронов. К тому же методика и режим облучения быстрыми нейтронами предполагают, что лучевая терапия проводится 2 раза в нед с интервалом 48 и 72 ч, а СОД за 3–4 сеанса нейтронной терапии составляет 20,0–32,0 изоГр. При этом на легочную ткань приходится только 16,5–27 изоГр. В группе сравнения, несмотря на тщательное планирование облучения, по всем канонам стандартного лечения, СОД составляет 40–44 Гр. Следует отметить, что толерантная доза легочной ткани равна 30–40 Гр. Также было показано, что после адъювантной нейтронной терапии, как и после фотонной терапии, отмечалось незначительное снижение физического и эмоционального состояния больных, а такие симптомы, как тошнота/рвота, дискомфорт в области передней грудной стенки, были невыраженными.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа данных, полученных с помощью анкет-опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23, можно сделать вывод, что применение послеоперационной НТ в комплексном лечении больных МР РМЖ не увеличивало частоту и степень осложнений и не ухудшало КЖ пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (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. Хайленко В.А., Комов Д.В. Онкоммаммология. М., 2015. 328 с. [Khailenko V.A., Komov D.V. Oncomammology. Moscow, 2015. 328 p. (in Russian)].
3. Крушина Н.А., Теске Г.П. Влияние психологического консультирования на качество жизни женщин в период кризиса, связанный с состоянием здоровья. Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2016; 3: 120–124. [Krushnaya N.A., Teske G.P. The impact of psychological counseling on the women quality of life in crisis, associated with health. Bulletin of Chelyabinsk State Pedagogical University. 2016; 3: 120–124. (in Russian)].
4. Kaminska M., Ciszewski T., Kukiela-Budny B., Kubiowski T., Baczewska B., Makara-Studzinska M., Staroslawska E., Bojar I. Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant chemotherapy. Ann Agric Environ Med. 2015; 22(4): 724–30. doi: 10.5604/12321966.1185784.
5. Старцева Ж.А., Великая В.В., Симонов К.А., Мусабаева Л.И. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы. Радиация и риск. 2013; 22(3): 72–79. [Starceva Zh.A., Velikaya V.V., Simonov K.A., Musabaeva L.I. Postoperative radiation therapy for prevention of breast cancer local recurrence. Radiation and Risk. 2013; 22(3): 72–79. (in Russian)].
6. Демина Э.А., Иванкова В.С. Радиационная резистентность опухолей: причины и механизмы. Украинский радиологический журнал. 2012; 20(2): 151–3. [Demina E.A., Ivankova V.S. Tumor radiation resistance: causes and mechanisms. Ukrainian radiological journal. 2012; 20(2): 151–3. (in Russian)].
7. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Lysin V.A., Novikov V.A. Neutron therapy for salivary and thyroid gland cancer. AIP Conference Proceedings. 2016. 020021.
8. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Балацкая Л.Н., Слонимская Е.М. Качество жизни больных местно-распространенными формами рака молочной железы как критерий оценки комплексного лечения с применением быстрых нейтронов 6,3 МэВ. Сибирский онкологический журнал. 2007; 4: 36–43. [Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Balatskaya L.N., Slonimskaya E.M. Life quality of patients with locally advanced breast cancer as an assessment criterium of complex treatment with the use of 6.3 mev fast neutrons. Siberian Journal of Oncology. 2007; 4: 36–43. (in Russian)].
9. Новик А.А., Ионов Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М., 2002. 313 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. Moscow, 2002. 313 p. (in Russian)].
10. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни онкологических больных. Томск, 2012. 152 с. [Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life for cancer patients. Tomsk, 2012. 152 p. (in Russian)].
11. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. Сибирский онкологический журнал. 2015; 2: 15–22. [Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer in short-and long-term follow-up. Siberian Journal of Oncology. 2015; 2: 15–22. (in Russian)].
12. Sharma N., Purkayastha A. Impact of radiotherapy on psychological, financial, and sexual aspects in postmastectomy carcinoma breast patients: A prospective study and management. Asia Pac J Oncol Nurs. 2017 Jan-Mar; 4(1): 69–76. doi: 10.4103/2347-5625.199075.
13. Velikova G., Williams L.J., Willis S., Dixon J.M., Lancaster J., Hatton M., Clarke J., Kunkler I.H., Russell N.S.; MRC SUPREMO trial UK investigators. Quality of life after postmastectomy radiotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer (SUPREMO): 2-year follow-up results of a randomized, controlled trial. Lancet Oncol. 2018 Nov; 19(11): 1516–1529. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30515-1.
14. Meattini I., Saieva G., Miccinesi G., Desideri I., Francolini G., Scotti V., Marrazzo L., Pallotta S., Meacci F., Muntoni C., Bendinelli B., Sanchez L.J., Bernini M., Orzalesi L., Nori J., Bianchi S., Livi L. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. Eur J Cancer. 2017 May; 76: 17–26. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.023.

Поступила/Received 22.10.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Балацкая Лидия Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1894-4904. Researcher ID (WOS): C-8989-2012. Author ID (Scopus): 6505716404. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8121-0310. Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, 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): 7005773126. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

Попова Наталия Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Егорова Мария Юрьевна, студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Великая Виктория Валерьевна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, составление черновика рукописи.

Балацкая Лидия Николаевна: статистическая обработка, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старцева Жанна Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Попова Наталия Олеговна: анализ научной работы.

Егорова Мария Юрьевна: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Viktoria V. Velikaya, MD, PhD, Researcher, Radiotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). E-mail: viktoria.v.v@inbox.ru. Researcher ID (WOS): J-2354-2017. Author ID (Scopus): 55543255600. ORCID: 0000-0002-0798-2612.

Lidia N. Balatskaya, DSc, Leading Researcher, Department of Head and Neck Cancer, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): C-8989-2012. Author ID (Scopus): 6505716404. ORCID: 0000-0002-2606-661X.

Zhanna A. Startseva, MD, Professor, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

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).

Natalia O. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Maria Yu. Egorova, student, Siberian State Medical University (Tomsk Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Viktoria V. Velikaya: study conception and design, statistical data analysis, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript.

Lidia N. Balatskaya: statistical data analysis, analysis and interpretation of data, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Zhanna A. Startseva: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Viktor E. Goldberg: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Natalia O. Popova: data analysis.

Maria Yu. Egorova: statistical data 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: Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н. Клиническая значимость P16-положительного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орфарингеальной плоскоклеточной карциномой. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48.

For citation: Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. Clinical significance of P16-positive status and high index of proliferative activity in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF P16-POSITIVE STATUS AND HIGH INDEX OF PROLIFERATIVE ACTIVITY IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

A.I. Stukan^{1,3}, V.A. Porkhanov^{2,3}, V.N. Bodnya³

Clinical Dispensary of Oncology, Krasnodar, Russia¹

146, Dimitrova Street, 350040-Krasnodar, Russia. E-mail: jolie86@bk.ru¹

Scientific Investigational Institute State Clinical Hospital № 1 named by professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia²

167, May 1 Street, 350086-Krasnodar, Russia²

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³

4, Mitrofana Sedina Street, 350063-Krasnodar, Russia³

Abstract

Introduction. In accordance with UICC and AJCC 8th edition TNM classifications, there is a strong evidence for division of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) into 2 molecular subtypes by HPV-status with distinct prognosis depending on biological differences. Such a division leads to differences in staging OPSCC and in future it will lead to implementation of preventive measures and new therapeutic strategies against HPV-positive cancer. **Aim of the study:** to assess the clinical and prognostic significance of the combination of P16, a surrogate marker for HPV-positivity, and high proliferative activity in patients with oropharyngeal carcinoma. **Material and Methods.** Immunohistochemical (IHC) analysis with monoclonal antibodies specific for P16 and Ki67 proteins was used to detect expression patterns in the formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples obtained from 104 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oropharynx, treated at Oncological Dispensary № 1 in Krasnodar from 2011 to 2016. HPV-positive status was determined if more than 70 % of tumor cells had moderate or strong nuclear and cytoplasmic P16-staining. High index of proliferative activity (PA) was detected if more than 50 % tumor cells expressed Ki67 nuclear antigen. **Results.** P16-positive status was associated with tonsillar cancer ($p=0.002$), female gender ($p=0.015$), age ≤ 60 years ($p<0.001$), non – keratinizing morphology ($p=0.022$), and high index of PA ($p=0.01$). The combination of $P16 \geq 70\%$ with high PA demonstrated correlation with tonsillar cancer ($p<0.001$), female gender ($p=0.015$), age under 60 years ($p<0.001$) and non – keratinizing morphology ($p=0.012$). HPV-positive patients and patients with a combination of $P16 \geq 70\%$ and high index of PA at N1–2 had an overall survival benefit ($p=0.021$). **Conclusion.** The correlation between IHC-complex for $P16 \geq 70\%$ / $Ki67 > 50\%$ and clinicopathological parameters and overall survival confirms the biological features of HPV-associated cancer. The evaluation of this IHC-complex can increase the diagnostic accuracy of IHC-analysis of HPV-status and predict the prognosis of patients with OPSCC.

Key words: head and neck cancer, squamous cell carcinoma, human papillomavirus, P16INK4a-expression, Ki67-expression.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ P16-ПОЗИТИВНОГО СТАТУСА И ВЫСОКОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ

А.И. Стукань¹, В.А. Порханов^{2,3}, В.Н. Бодня³

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия¹

Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146. E-mail: jolier86@bk.ru¹

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия²

Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167²

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия³

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4³

Аннотация

Введение. По классификации TNM UICC/AJCC 8-го пересмотра предлагается разделить орофарингеальную плоскоклеточную карциному на 2 молекулярных подтипа по ВПЧ-статусу с различными клиническими и прогностическими характеристиками ввиду биологических особенностей. Так, имеются отличия в подходах к стадированию орофарингеального рака, и в будущем это приведет к реализации профилактических мероприятий и внедрению новых терапевтических стратегий в отношении ВПЧ-положительного рака. **Цель исследования** – оценить клинко-прогностическую значимость комбинации сурrogатного маркера ВПЧ-положительного статуса P16 с высокой пролиферативной активностью при орофарингеальном раке. **Материал и методы.** Иммуногистохимический анализ выполнен с моноклональными антителами к P16 и Ki67 на срезах с парафиновых гистоблоков опухолевых образцов 104 больных плоскоклеточным раком языка и ротоглотки, проходивших лечение в ГБУЗ КОД № 1 г. Краснодара в 2011–16 гг. P16-положительный статус определяли при умеренном или сильном ядерном и цитоплазматическом окрашивании более 70 % опухолевых клеток. Высокий индекс пролиферативной активности устанавливался, если более 50 % опухолевых клеток имели ядерное окрашивание антигена Ki67. **Результаты.** P16-положительный статус был связан с раком небных миндалин ($p=0,002$), характерен для женщин ($p=0,015$), ассоциирован с возрастом моложе 60 лет ($p<0,001$), морфологией без ороговения ($p=0,022$), высокой пролиферацией ($p=0,01$). Сочетание P16-положительного статуса с высокой пролиферацией продемонстрировало корреляцию с раком небных миндалин ($p<0,001$), женским полом ($p=0,015$), возрастом моложе 60 лет ($p<0,001$) и морфологией без ороговения ($p=0,012$). ВПЧ-положительные больные и пациенты с комбинацией P16-положительного статуса и высокого индекса пролиферативной активности с метастазами лимфатических узлов (N1–2) имели более высокие показатели 3-летней общей выживаемости ($p=0,021$). **Вывод.** Корреляция ИГХ-комплеса P16-положительности и высокой пролиферативной активности с клинко-морфологическими особенностями и общей выживаемостью подтверждает особенности биологии ВПЧ-ассоциированного рака. Исследование комбинации индекса пролиферативной активности в дополнение к сурrogатному маркеру ВПЧ-статуса приведет к повышению диагностической точности ИГХ-анализа ВПЧ-статуса и позволит определять прогноз пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: рак головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, вирус папилломы человека, P16INK4a-экспрессия, Ki67.

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the 5th most common malignancy and the 8th leading cause of cancer-related death worldwide [1, 2]. More than 600, 000 new cases of HNSCC are diagnosed annually. In Russian Federation, 5607 cases of pharyngeal cancer were registered in 2018 year. In the Krasnodar region, the South of Russia, 245 cases of pharyngeal cancer were diagnosed in the previous year. The 1-year mortality rates in Russia as a whole and in the Krasnodar region remained dramatically high,

being 41.5 % and 45.5 % respectively [3]. Further studies dealing with the development of new treatment strategies and prognostic markers are required.

Tobacco smoking and alcohol consumption are the most important risk factors for HNSCC. In addition, human papillomavirus (HPV) infection plays a causal role in HNSCC [4, 5]. Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) is strongly associated with HPV infection. The majority of HPV-related OPSCC cases are caused by HPV16 (50–90 %) [6]. The incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)

is increasing in epidemic proportion due to increase in HPV-related squamous cell carcinoma incidence. According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, HPV testing is recommended for all oropharyngeal tumors. Much evidence suggests that HPV-positive and HPV-negative OPSCCs represent distinct subgroups of OPSCC, each with unique epidemiological and biological profiles [7–9].

In some cases, HPV infection can result in the integration of viral DNA into the nuclear DNA of human cells and the expression of oncogenic proteins E6 and E7. This process of integration is a key element of carcinogenesis. E6 protein interacts with tumor growth suppressor protein p53 and gives a signal to the cell to its destruction. P16 is a tumor growth suppressor that inhibits cyclin-dependent 4A kinase (CDK4a). In the presence of a transcriptionally active HPV virus, the hypophosphorylated retinoblastoma protein binds to the HPV E7 oncoprotein, allowing the E2F transcription activator to be constitutionally active, effectively blocking negative free pRb feedback on the CDKN2A gene encoding P16. Increased expression of P16 protein occurs as an attempt to hold uncontrolled cell division, which is mediated by a violation of the pRb pathway. In parallel with HPV detection, immunohistochemical (IHC) determination of P16 expression is often used as a surrogate biomarker for detection of HPV infection and activity of viral oncoproteins, which means the presence of transcriptionally active high oncogenic virus. IHC-staining for P16 detection is mainly an affordable procedure, and the cost of technical research is significantly cheaper than HPV-specific tests. In accordance with UICC and AJCC 8th edition TNM classifications, it is recommended to use a separate staging system for P16-positive OPSCC [10, 11]. The Guidelines from the College of American Pathologists recommend that pathologists should perform high-risk HPV testing on all patients with newly diagnosed OPSCC using surrogate marker P16 IHC. Additional HPV-specific testing may be done at the discretion of the pathologist and/or oncologist or in the context of a clinical trial. Expression of P16 $\geq 70\%$ of tumor cells with moderate and strong nuclear and/or cytoplasmic staining can be considered a surrogate marker of HPV-positive tumor [12, 13].

The prognostic value of Ki67 antigen expression in head and neck cancer is being actively studied. Ki67 is detected by immunohistochemical method in the presence of nuclear staining. It is detected in the phases G1, S, G2 and mitosis M of cell cycle, and its absence was noted in the stage G0. The Ki67 index is calculated as the number of stained cells per 1000 tumor cells, and it is directly proportional to the number of actively dividing cells in normal tissues and correlates with mitotic activity. Due to the established prognostic role of the Ki67 antigen in HNSCC, these studies indicate that this molecular marker can be used for stratification of patients without metastatic lesions

of regional lymph nodes as prognostically favorable. The Ki67 IHC staining level of less than 10 % of tumor cells suggests a favorable prognosis, and Ki67 $> 10\%$ indicates an unfavorable prognosis [14].

The aim of the study was to evaluate the clinical significance of the combination of IHC markers of P16-positivity and high proliferation of Ki67 in patients with OPSCC.

Material and Methods

Object of study and design

We investigated medical records and formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples from 104 patients with squamous cell oropharyngeal carcinoma and squamous cell carcinoma of the tongue (table 1). The patients were treated at Clinical Oncological Dispensary № 1 of Krasnodar region, from 2011 to 2016. The follow-up period ranged from 6 to 72 months.

Immunohistochemical analysis

Pretreatment tumor specimens were obtained and immunohistochemistry was performed on paraffin sections by the automated method on immunohistostainer ThermoScientific using monoclonal antibodies specific for P16 (INK4 BioGenex clone at a dilution of 1:25) and Ki67 (clone SP6, LabVision at a dilution of 1:400). The reaction was visualized by the UltraVisionQantoDetectionSystem HRP DAB (ThermoScientific) detection system. HPV-status was considered positive when more than 70 % of tumor cells inclusive had moderate and strong nuclear and cytoplasmic P16-staining. IHC staining of Ki67 less 25 % of tumor cells was characterized as a low degree of expression, the interval 25–50 % was considered as moderate proliferation and a high index of proliferation activity was established if more than 50 % of tumor cells expressed Ki67 antigen.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the statistical package IBM SPSS statistics version 22. Under the normal distribution of the trait in accordance with the Kolmogorov–Smirnov test, the Student's t-test for independent samples was used in the comparative analysis of the mean values. Otherwise, the method of nonparametric analysis (Mann–Whitney U-test) was used. To assess the reliability of differences in the clinical and histopathological features in subgroups of HPV- status was used the method of distribution according to Pearson χ^2 , in the cases provided by statistical methods, the index was calculated with Yates' correction. The value of $p < 0.05$ was estimated as statistically significant. The relative risk of detecting HPV-positivity was assessed depending on individual clinical and morphological parameters with the calculation of 95 % CI. To assess overall survival depending on risk factors, the Kaplan-Meier curves were used, significance of differences was determined by log-rank test. The value of $p < 0.05$ was estimated as statistically significant.

Таблица 1/Table 1

Клинические и патологические характеристики пациентов**Clinical and pathologic characteristics of patients**

Параметры/Parameter	Количество больных/ Number of patients
Возраст/Age	
≤60 лет/years	59 (56.7 %)
>60 лет/years	45 (43.3 %)
Пол/Gender	
Мужской/Male	87 (84 %)
Женский/Female	17 (16 %)
Локализация/Localization	
Основание языка/ Base of the tongue	23 (22 %)
Стенки гортани, гортаноглотки/ Lateral pharyngeal walls	29 (28 %)
Миндалины/Palatine tonsils	31 (30 %)
Мягкое небо/Soft palate	8 (8 %)
Основание языка/ Body of the tongue	13 (12 %)
Патологические особенности/Pathologic features	
G1	19 (18 %)
G2	60 (58 %)
G3	25 (24 %)
Неороговевающий/ Non-keratizing	38 (40 %)
Ороговевающий/Keratizing	62 (60 %)
TNM (7 th edition)	
T1	7 (6 %)
T2	26 (25 %)
T3	37 (36 %)
T4a	34 (33 %)
N0	60 (57.7 %)
N1–2	44 (52.3 %)

Results**P16-expression**

A total of 104 patients were diagnosed with HPV-positive OPSCC. According to HPV status, patients were divided into two groups. The first group consisted of 79 patients with HPV-negative status. The second group included 25 HPV-positive patients with P16-positive status. There were significantly more men than women in both groups (88.6 and 68 % respectively), but the proportion of female gender was significantly higher in HPV-positive group (RR=2.8, 95 % CI=1.213–6.503, $p=0.015$). As for age, in the first group there were 54.4 % (43 of 79) of patients older than 60 years. 22 (88 %) HPV-positive patients were significantly younger than 60 years (RR=1.9, 95 % CI=1.458–2.558, $p<0.001$).

It was revealed that cancer of the base of the tongue was associated with P16-positive status (RR=2.431, 95 % CI=1.218–4.851, $p=0.014$). Tonsillar cancer also demonstrated P16-positivity (RR=2.602, 95 % CI=1.507–4.492, $p=0.002$). Cancer of the lateral walls of the oropharynx had an inverse correlation with P16-positivity (RR=0.113, 95 % CI=0.016–0.788, $p<0.05$), and was observed in 35.4 % (28 out of 79) cases with P16-negative tumors and in 40 % (10 out of 25) of P16-positive tumors. The risk of P16-positive status for the non-keratinizing type of HNSCC increased by more than 1.5 times ($p<0.05$, RR=1.756, 95 % CI=1.127–2.734). There was no statistically significant association between HPV-status and the size (T) of the primary tumor ($p=1.000$). A direct significant correlation with HPV-positive status was revealed at N1–2 OPSCC ($p=0.022$).

Ki67 proliferative activity (PA)

The expression of Ki67 was determined by the percentage of positive tumor cells. The mean value was 52.15 ± 2.674 % (95 % CI=46.85–57.46), the median was 55 % with interquartile range 25–80. When assessing the proliferative potential of the cells in the studied groups, the presence of low (0–20 %), moderate (21–50 %) and high PA (51–100 %) was revealed. Of all patients, 55 (53 %) had high Ki67 expression and 37 (35.5 %) had moderate Ki67 expression. Patients were divided into 2 groups according to the index of PA. In the first group patients, Ki67 was expressed in less than 50 % of tumor cells. In the second group patients, Ki67 was expressed in more than 50 % of cancer cells. The Ki67 expression of more than 50% was associated with female gender (RR=3.009, 95 % CI=1.050–8.622, $p=0.027$) and age ≤60 years (RR=1.6, 95 % CI=1.701–4.122, $p=0.007$). It was found that the mean value of Ki67 expression was 72.28 ± 4.193 % (95 % CI=63.63–80.93), the median was 80 % for P16-positivity. In the case of P16-negative status, the mean value was 45.78 ± 2.924 % (95 % CI=39.96–51.61), the median was 40 %. Comparison of the means of marker using the Mann-Whitney U-test indicated statistically significant differences in the groups and higher proliferation index in the group of P16-positive patients. High index of PA was observed in cancer of the base of the tongue (RR=2.116, 95 % CI=0.950–4.713, $p=0.056$). The inverse relationship between the cancer of the body of the tongue and the high index of PA (RR=0.278, 95 % CI=0.081–0.952, $p=0.027$) was statistically significant. Other cancer sites, such as tonsils, lateral oropharyngeal walls and soft palate did not demonstrate association with Ki67 expression ($p=0.414$, $p=0.664$, $p=0.396$, respectively). High index of PA was inversely associated with high grade of differentiation G1 (RR=0.331, 95 % CI=0.128–0.852, $p=0.024$). In the presence of high PA, the feasibility of G2 detection was increased (RR=1.49, 95 % CI=1.128–2.812, $p=0.024$). The relationship between the high index of PA and the non-keratinizing morphology was also ob-

served (RR=1.667, 95 % CI=1.148–3.152, p=0.038).

Correlation of combination of expression of P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 % with clinical and morphological parameters

According to the revealed statistically significant association of HPV-positive status with high index of PA, and their independent correlations with sex, age, localization and morphology of HNSCC, it was advisably to evaluate the diagnostic value of combination of P16-positive status and high level of PA (P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 %) as a IHC-complex reflecting the biology of cancer and determining the clinicopathological features of the tumor (table 2).

Prognostic role of IHC-complex (P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 %) in overall survival (OS)

Of the 104 patients, 66 were followed up from 2011 to 2014 with the median follow-up time of 36 months. Of these 66 patients, 41 (62 %) were \leq 60 years and 25 (38 %) were older than 60 years. The mean age of the patients was 57.39 ± 1.176 years (95 % CI=55.04–59.74). There were 18 (27 %) patients with cancer of the base of the tongue, 21 (32 %) with cancer of palatine tonsils, 7 (11 %) with cancer of soft palate, 15 (22 %) with cancer of lateral walls of the

oropharynx, and 5 (8 %) with tongue cancer. Patients were distributed into N0 neck group (40 patients) and into N1–2 neck group (26 patients). Only 25 (40 %) patients had T1–2 primary tumor and 41 patients had T3–4. Stages I–II were detected in 12 (18 %) and III–IV – in 54 (82 %) cases. Depending on the stage of the disease, patients received surgical treatment followed by radiation therapy, chemotherapy followed by RT, RT alone, chemotherapy, concurrent chemoradiation in 3 %, 27 %, 30 %, 1.5 % of cases, respectively.

In the examined cohort of patients, the 3-year OS rate was 51.5 %. OS was assessed by P16-status. The first group consisted of 68 % (45 out of 66) HPV-negative patients, and the second – 32 % (21 out of 66) HPV-positive patients. The mean age of the patients with P16-negative status was 59.07 ± 1.460 years (95 % CI=56.12–62.01). The median was 59 years. The mean age of P16-positive patients was 53.81 ± 1.772 years (95 % CI=50.11–57.01). The median was 55 years. OS in P16-negative group was 35.161 ± 4.550 months. The median was 20 ± 6.707 months. OS for HPV-positive patients was 53.836 ± 4.819 months. Difference in OS depending on P16-status was assessed by log rank test. The 3-year OS rate was

Таблица 2/ Table 2

Корреляция комбинации P16-позитивности и высокого РА (P16 \geq 70 % и Ki67 $>$ 50 %) с демографическими и клинко-патологическими параметрами

Correlation of combination of P16-positivity and high PA (P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 %) with demographics and clinicopathological parameters

Параметры/ Parameters	IHC-complex (P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 %)		Относительный риск/ RR (relative risk) 95% CI	Значимость (p)/ Significance (p)
	Присутствует/ Present	Отсутствует/ Absent		
Женщины/Female	8 (35 %)	9 (11 %)	3.130 (1.362–7.195)	0.017*
Мужчины/Male	15 (65 %)	72 (89 %)		
Age/Возраст, \leq 60	20 (87 %)	38 (47 %)	1.854 (1.400–2.454)	0.002*
Age/Возраст, $>$ 60	3 (13 %)	43 (53 %)		
Основание языка/Base of the tongue	8 (34.7 %)	15 (18.5 %)	1.878 (0.912–3.868)	0.170
Основание языка/Body of the tongue	0	13 (16 %)	0.000 (0.000–NaN)	$>$ 0.05
Миндалины/Palatine tonsils	14 (61 %)	17 (21 %)	2.900 (1.699–4.951)	$<$ 0.001*
Латеральные ротоглоточные стенки/ Lateral oropharyngeal walls	1 (4.3 %)	28 (34.5 %)	0.990 (0.018–0.875)	$<$ 0.05*
Мягкое небо/Soft palate	0	8 (10 %)	1.878 (0.912–3.868)	$>$ 0.05
G1	3 (13 %)	16 (20 %)	0.660 (0.211–2.071)	$>$ 0.05
G2	14 (61 %)	46 (56.6 %)	1.072 (0.734–1.565)	0.913
G3	6 (26 %)	19 (23.4 %)	1.112 (0.503–2.457)	0.988
Неороговевающий/Non-keratinizing	15 (65 %)	27 (33.3 %)	1.957 (1.274–3.004)	0.012*
Ороговевающий/Keratizing	8 (35 %)	54 (66.7 %)		
T1–2	6 (26 %)	27 (33.3 %)	0.783 (0.368–1.663)	0.685
T3–4	17 (74 %)	54 (66.7 %)		
N0	7 (30 %)	53 (65.4 %)	2.012 (1.344–3.013)	0.006*
N1–2	16 (70 %)	28 (34.6 %)		

Примечание: * статистическая значимость, p $<$ 0,05

Notes: * statistical significance, p $<$ 0.05

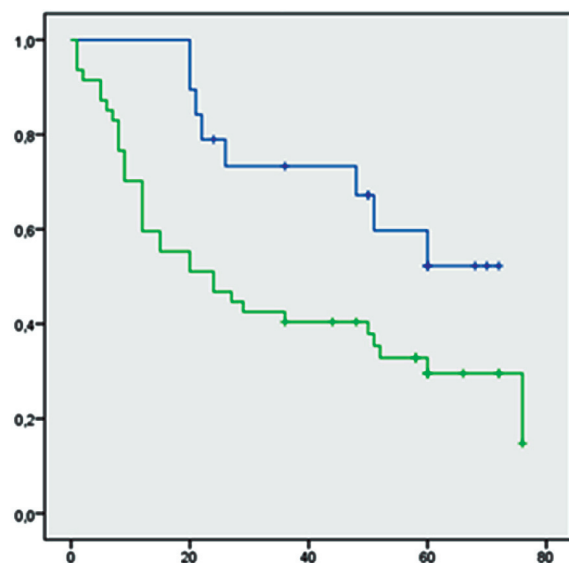


Рис. 1. Показатели выживаемости по методу Каплана–Майера в зависимости от наличия или отсутствия комбинации IHC P16≥70 % и Ki67>50 %

Fig.1. Kaplan–Mayer survival curves by the presence or absence of IHC-combination P16≥70 % and Ki67>50 %

71.4 % for HPV-positive patients and 42.2 % for P16-negative patients. A statistically significant advantage in OS for P16-positive patients was revealed ($\chi^2=5.325$, $p=0.021$, log rank test).

To identify the dependence of OS on the IHC-combination of P16-positivity with high proliferative activity, patients were divided into 2 groups. The first group included patients with the presence of IHC-complex of markers. In the second group, it was absent. The mean life expectancy was 54.686 ± 5.005 months for the first group and 35.728 ± 4.435 months for the second group. Kaplan–Mayer survival curves were constructed (fig. 1). The overall survival difference depending on the IHC-complex P16≥70 % and Ki67>50 % was estimated by the log rank test. A statistically significant advantage in OS for patients with the presence of IHC-combination of P16-positivity with high proliferative activity was revealed ($\chi^2=5.041$, $p=0.025$).

These groups of patients were also analyzed in terms of OS, depending on the regional lymph node metastatic involvement (T). The median of OS was 51 month (25–60). In the case of N1–2, the median of OS was 24 months (12–24). In cases with N1–2, the median was 9 (2–76). The Kaplan–Mayer survival curves are constructed to estimate the differences in OS (fig. 2, 3). The OS rate depending on the IHC-complex P16≥70 % and Ki67>50 % was estimated by log rank test. Differences in overall survival by N0-status were not statistically significant ($\chi^2=0.381$, $p=0.537$). A significant advantage in OS by the presence IHC-complex P16≥70 % and Ki-67>50 % for N1-2 patients was revealed ($\chi^2=1.137$, $p=0.021$).

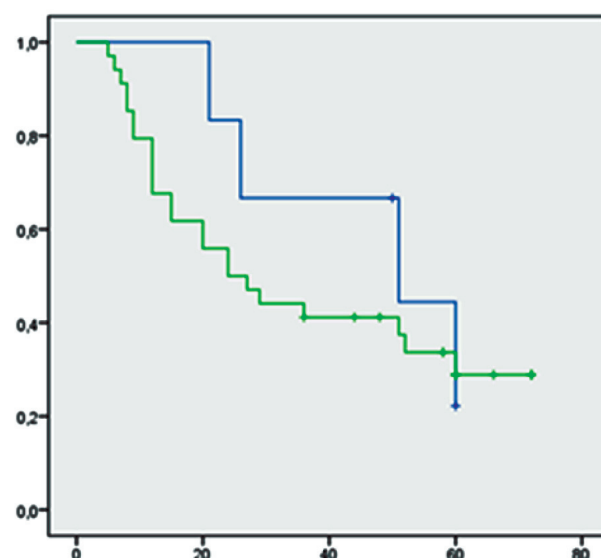


Рис. 2. Показатели выживаемости по методу Каплана–Майера в зависимости от наличия или отсутствия IHC-комплекса P16≥70 % и Ki67 >50 % при N0

Fig. 2. Kaplan–Mayer survival curves by the presence or absence of IHC-complex P16≥70% and Ki67>50 % at N0

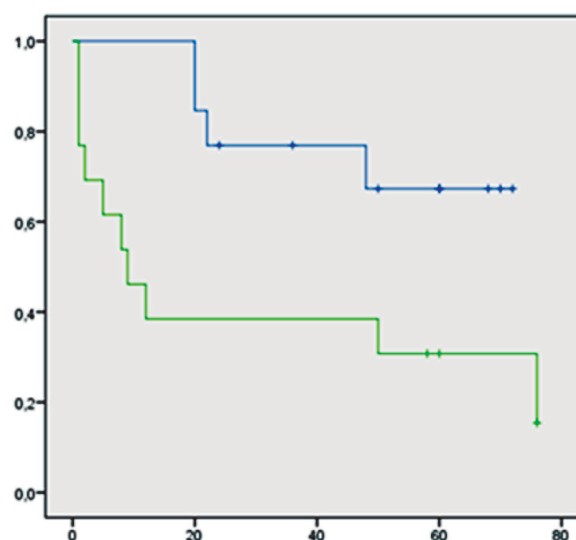


Рис. 3. Показатели выживаемости по методу Каплана–Майера в зависимости от наличия или отсутствия IHC-комплекса P16≥70 % и Ki67>50 % при N1–2

Fig. 3. Kaplan–Mayer survival curves by the presence or absence of IHC-complex P16≥70 % and Ki67 >50 % at N1–2

Conclusion

The data indicate a significant role of viral carcinogenesis in the studied group of patients with OPSCC in the South of Russia. The incidence of P16INK4A surrogate marker of HPV-positive status in the examined cohort of patients was 24 %. In this regard, there are new opportunities for the prevention of head and neck cancer through the introduction of preventive measures against the human papillomavirus-infection of high oncogenic risk and vaccination of the population. The prevalence of women among patients with HPV-positive oropharyngeal cancer is not consistent

with the global data, where this group of patients mainly consists of young men. With regard to the age of patients with HPV-positive cancer, the study group confirmed the global trend towards a younger age of manifestation of the disease. Basically, tonsillar carcinoma and cancer of the base of the tongue demonstrate HPV-positive status. It seems appropriate to identify the features of local immunity in cancer of these localizations. Pathogenetic parameters such as non-keratinizing morphological type of tumor cells and a high proliferative activity also characterize HPV-positive cancer according to our data and the results of published studies in literature. Taking into account the statistically significant direct relationship between HPV status and high proliferative activity, an opinion about the specific biology of HPV-positive tumor was formed. In connection with the association of HPV status and Ki67 with the sex, age, localization and morphology of squamous cell carcinoma of the head and neck, it has seemed expedient to estimate the information content of the identification combination of expression of P16 \geq 70 % and Ki67 $>$ 50 % in tumors of patients with HNSCC. It was found that the presence of an IHC-complex of these markers significantly correlated with the female sex, age \leq 60 years, localization in the tonsils, non-keratinizing morphology and increased risk of locoregional metastatic potential.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *The Cancer Genome Atlas Network*. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015 Jan 29; 517(7536): 576–82. doi: 10.1038/nature14129.
2. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol*. 2015 Oct; 14: 87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи в России в 2018 году. М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2018. Moscow; 2019. 250 p. (in Russian)].
4. Jiron J., Sethi S., Ali-Fehmi R., Franceschi S., Struijk L., van Doorn L.J., Quint W., Kato I. Racial disparities in Human Papillomavirus (HPV) associated head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*. 2014 Mar-Apr; 35(2): 147–53. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.09.004.
5. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Панкова О.В., Мухамедов М.Р., Уразова Л.Н., Дворянинова О.Ю. Папилломатоз как критерий формирования группы риска по раку гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80(1): 39–43. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Pankova O.V., Mukhamedov M.R., Urazova L.N., Dvorianinova O.Yu. Papillomatosis as a criteria for the formation of the group at risk of laryngeal cancer. *Bulletin Otorinolaryngology*. 2015; 80(1): 39–43. (in Russian)].
6. Gronhøj L.C., Gyldenlove M., Jensen D.H., Therkildsen M.H., Kiss K., Norrild B., Konge L., von Buchwald C. Correlation between human papillomavirus and P16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18; 110(6): 1587–94. doi: 10.1038/bjc.2014.42.
7. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol*. 2015 Oct; 14: 87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
8. Wang Z., Xia R.H., Ye D.X., Li J. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogeneses for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. *PLoS One*. 2016 Oct 17; 11(10): e0164491. doi: 10.1371/journal.pone.0164491.
9. Johnson M.E., Cantalupo P.G., Pipas J.M. Identification of head and neck cancer subtypes based on human papillomavirus presence and E2F-regulated gene expression. *mSphere*. 2018 Jan 10; 3(1). pii: e00580–17. doi: 10.1128/mSphere.00580-17.
10. Huang S.H., O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Jul; 18(7): 40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
11. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of P16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017 Mar 1; 140(5): 1186–98. doi: 10.1002/ijc.30516.
12. Lewis J.S.Jr. P16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2012 Jul; 6 Suppl 1: S75–82. doi: 10.1007/s12105-012-0369-0.
13. Lewis J.S.Jr., Beadle B., Bishop J.A., Chernock R.D., Colasacco C., Lacchetti C., Moncur J.T., Rocco J.W., Schwartz M.R., Seethala R.R., Thomas N.E., Westra W.H., Faquin W.C. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 May; 142(5): 559–97. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
14. Mielcarek-Kuchta D., Olofsson J., Golusinski W. p53, Ki67 and cyclin D1 as prognostic factors of lymph node metastases in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003; 260(10): 549–54. doi: 10.1007/s00405-003-0651-6.

Поступила/Received 05.03.2019
Принята в печать/Accepted 13.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стукань Анастасия Игоревна, врач-онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» (г. Краснодар, Россия). SPIN-код: 9155-6715. AuthorID (РИНЦ): 1025660. Researcher ID (WOS): E-5524-2019. ORCID: 0000-0002-0698-7710. E-mail: joliet86@bk.ru.

Порханов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ «НИИ – Краснодарская краевая больница № 1»; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» (г. Краснодар, Россия). SPIN-код: 2446-5933. AuthorID (РИНЦ): 682896. Researcher ID (WOS): O-9470-2017. ORCID: 0000-0003-0572-1395.

Бодня Вадим Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» (г. Краснодар, Россия). SPIN-код: 8506-1987. AuthorID (РИНЦ): 740756. Researcher ID (WOS): F-2670-2019. ORCID: 0000-0003-3169-9558.

ВКЛАД АВТОРОВ

Стукань Анастасия Игоревна: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Порханов Владимир Алексеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бодня Вадим Николаевич: анализ литературы по теме статьи, правка черновика рукописи, 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

Anastasia I. Stukan, oncologist, Clinical Dispensary of Oncology (Krasnodar, Russia). Researcher ID (WOS): E-5524-2019. ORCID: 0000-0002-0698-7710. E-mail: jolie86@bk.ru.

Vladimir A. Porkhanov, DSc, Professor, Academician RAS, Head of Scientific Investigational Institute State Clinical Hospital № 1 named by professor S.V. Ochapovsky; Head of Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). Researcher ID (WOS): O-9470-2017. ORCID: 0000-0003-0572-1395.

Vadim N. Bodnya, DSc, Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). Researcher ID (WOS): F-2670-2019. ORCID: 0000-0003-3169-9558.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anastasia I. Stukan: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Vladimir A. Porkhanov: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Vadim N. Bodnya: data collection, drafting of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-49-61
УДК: 616.19-006.6+577.112+57.088.2

Для цитирования: Тутанов О.С., Бакакина Ю.С., Проскура К.В., Григорьева А.Е., Сяхович В.Э., Беляев С.А., Рябчикова Е.И., Центалович Ю.П., Лактионов П.П., Тамкович С.Н. Поиск протеомных маркеров рака молочной железы в составе суммарных экзосом крови. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 49-61. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-49-61.

For citation: Tutanov O.S., Bakakina Y.S., Proskura K.V., Grigoryeva A.E., Syakhovich V.E., Beliaev S.A., Ryabchikova E.I., Tsentalovich Y.P., Laktionov P.P., Tamkovich S.N. Search for breast cancer proteomic markers in total blood exosomes. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 49-61. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-49-61.

ПОИСК ПРОТЕОМНЫХ МАРКЕРОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОСТАВЕ СУММАРНЫХ ЭКЗОСОМ КРОВИ

О.С. Тутанов¹, Ю.С. Бакакина^{2,3}, К.В. Проскура^{1,4}, А.Е. Григорьева¹,
В.Э. Сяхович², С.А. Беляев², Е.И. Рябчикова^{1,6}, Ю.П. Центалович⁵,
П.П. Лактионов¹, С.Н. Тамкович^{1,6}

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия¹
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8. E-mail: s.tamk@niboch.nsc.ru¹
УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория», Минский район, аг. Лесной, Республика Беларусь²
Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной, 31²
Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь³
Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27³
ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Новосибирск, Россия⁴
Россия, 630108, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2⁴
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Новосибирск, Россия⁵
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3⁵
ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
г. Новосибирск, Россия⁶
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2⁶

Аннотация

Актуальность. Актуальной задачей повышения эффективности ранней диагностики онкологических заболеваний является поиск высокоспецифичных опухолевых маркеров в биологических жидкостях организма. Значительная часть экзосом ассоциирована с поверхностью форменных элементов крови, однако белковый спектр таких экзосом ранее не исследовался. Использование суммарных экзосом крови (экзосом плазмы и экзосом, ассоциированных с поверхностью клеток крови) может не только значительно повысить специфичность и чувствительность существующих методов, но и выявить новые онкомаркеры для жидкостной биопсии. **Цель работы** – поиск кандидатных белковых онкомаркеров рака молочной железы (РМЖ) путем сравнения 2D-протеомных карт суммарных экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ. **Материал и методы.** Экзосомы выделены из крови здоровых женщин и больных РМЖ методом ультрафильтрации с последующим ультрацентрифугированием и охарактеризованы при помощи трансмиссионной электронной микроскопии и иммуноцитохимии. Концентрацию белка в экзосомах определяли при помощи коммерческого набора NanoOrange Protein Quantitation kit (Invitrogen). Протеом экзосом исследован с помощью 2D-электрофореза с последующей идентификацией белков методом масс-спектрометрии. **Результаты.** Получены высокоочищенные препараты микровезикул суммарной крови размером не более 100 нм, на поверхности которых иммуноцитохимически были выявлены специфические для экзосом маркеры (CD63, CD9 и CD24). Сравнительный анализ протеомных карт экзосомальных белков здоровых женщин и больных РМЖ, полученных с помощью 2D-электрофореза, позволил установить значимые различия в уровне экспрессии и наборе белков в норме и патологии. Методом пептидного фингерпринта идентифицировано 11 перспективных протеомных маркеров РМЖ, из них LRG и γ -цепь FGB выявлены в составе экзосом впервые (согласно

базе Exocarta). Методом MALDI-TOF масс-спектрометрии идентифицировано 99 белков в препаратах экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ, из них 35 % выявлены в составе экзосом впервые (согласно базе Exocarta). В составе суммарных экзосом крови онкологических больных выявлено 17 (53 %) белков, ассоциированных с РМЖ. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что суммарные экзосомы крови являются перспективным источником диагностического материала для поиска протеомных маркеров РМЖ. Идентифицированные протеомные онкомаркеры в их составе требуют дальнейшей валидации.

Ключевые слова: экзосомы, трансмиссионная электронная микроскопия, масс-спектрометрия, протеомные маркеры, рак молочной железы.

SEARCH FOR BREAST CANCER PROTEOMIC MARKERS IN TOTAL BLOOD EXOSOMES

O.S. Tutanov¹, Y.S. Bakakina^{2,3}, K.V. Proskura^{1,4}, A.E. Grigoryeva¹,
V.E. Syakhovich², S.A. Beliaev², E.I. Ryabchikova^{1,6}, Y.P. Tsentalovich⁵,
P.P. Laktionov¹, S.N. Tamkovich^{1,6}

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia. E-mail: s.tamk@niboch.nsc.ru¹

National Anti-Doping Laboratory, Minsk reg., Belarus²

31, Lesnoy str., Minsk reg., 223040, Belarus²

Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus³

27, Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Belarus³

Novosibirsk Regional Oncological Dispensary, Novosibirsk, Russia⁴

2, Plakhotnogo str., Novosibirsk, 630108, Russia⁴

Institute «International Tomographic Center», Novosibirsk, Russia⁵

3, Institutskaya str., Novosibirsk, 630090, Russia⁵

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia⁶

2, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia⁶

Abstract

To improve early detection of cancer, search for tumor markers in biological fluids is of great importance. A significant portion of exosomes is associated with the surface of blood cells, however, the protein spectrum of such exosomes has not been previously studied. The use of total blood exosomes (plasma exosomes and exosomes associated with the surface of blood cells) can not only significantly increase the specificity and sensitivity of existing methods, but also suggest new tumor markers for liquid biopsy. **Objective.** Search for candidate protein tumor markers of breast cancer by comparing 2D-proteomic maps of total blood exosomes of healthy females (HFs) and breast cancer patients (BCPs). **Methods.** Exosomes were isolated from plasma and total blood of HFs and BCPs by ultrafiltration followed by ultracentrifugation and were characterized using transmission electron microscopy (TEM) and immunocytochemistry. Protein concentration in exosomes was determined using the NanoOrange Protein Quantitation kit (Invitrogen) commercial kit. Proteomes of exosomes were studied using 2D electrophoresis followed by protein identification by mass spectrometry. **Results.** Highly purified samples of vesicles from plasma and total blood of no more than 100 nm in size were obtained, on the surface of which markers specific for exosomes were detected by monoclonal antibodies CD9. A comparative analysis of the proteomic maps of exosomal proteins of the HFs and BCPs obtained by 2D-electrophoresis allowed us to establish significant differences in the expression level and protein set in normal and pathological conditions. The 11 proteomic markers of breast cancer were identified by the peptide fingerprint method, of which LRG и γ -chain FGB were detected in the composition of exosomes for the first time (according to the Exocarta database). Using MALDI-TOF mass spectrometry, 99 proteins were identified in the exosome preparations of the blood of HFs and BCPs, of which 35% were detected in the composition of the exosomes for the first time (according to the Exocarta database). 17 (53%) proteins associated with breast cancer were detected in total blood exosomes of cancer patients. **Conclusion.** The results obtained indicate that total blood exosomes are a promising source of diagnostic material for the search for proteomic markers of breast cancer. The identified proteomic tumor markers require further validation.

Key words: exosomes, transmission electron microscopy, mass-spectrometry, proteomic markers, breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин. Заболеваемость и смертность от него продолжают неуклонно возрастать во всех странах мира, в связи с чем проблема рака молочной железы приобретает социальное значение. Применение современных методов лечения позволяет в 96 % добиться 5-летней выживаемости при РМЖ I стадии [1]. Однако у значительного числа больных диагностируется распространенный рак молочной железы. В ряде исследований продемонстрирована эффективность маммографии при раннем выявлении РМЖ, однако критики метода указывают на высокую частоту ложнонегативных и ложнопозитивных результатов [1]. Таким образом, актуальной проблемой молекулярной медицины является разработка раннего неинвазивного диагностического метода, обеспечивающего выявление РМЖ на асимптоматической стадии.

В настоящее время ведутся разработки новых методов ранней диагностики рака, в том числе на основе анализа содержимого циркулирующих в крови экзосом [2]. К экзосомам относят внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретируемые различными клетками во внеклеточное пространство [3]. В биологических жидкостях экзосомы являются стабильными структурами, при этом они несут уникальные белковые маркеры продуцирующих их клеток [2, 3], что определяет интерес к этим везикулам как к источнику диагностической информации [2, 4]. Действительно, анализ белкового состава циркулирующих в крови онкологических больных экзосом является перспективным направлением поиска опухолевых специфических маркеров злокачественных новообразований [5]. Несомненным преимуществом исследования протеома экзосом является возможность удалить мажорные белки плазмы крови и повысить концентрацию опухолевых специфических белков, в том числе и мембранных. Белки экзосом составляют менее 0,01 % общего протеома плазмы [6], и этого достаточно как для составления протеомных карт, так и для идентификации экзосомальных протеомных маркеров при помощи масс-спектрометрии.

Поскольку ранее было показано, что для осуществления межклеточной коммуникации экзосомы связываются с поверхностью клеток [7], мы предположили, что экзосомы могут быть связаны и с форменными элементами крови. Действительно, в пилотном исследовании нами получены данные о наличии экзосом на поверхности форменных элементов крови [8].

Целью исследования явился поиск кандидатных белковых онкомаркеров рака молочной железы путем сравнения 2D-протеомных карт суммарных экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ.

Материал и методы

Образцы крови 6 здоровых женщин, средний возраст 44 ± 4 года, были получены из Центральной клинической больницы СО РАН и 8 первичных больных РМЖ T1–2N0M0 – из Новосибирского областного онкологического диспансера (табл. 1). Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан. Образцы крови после забора путем венепункции в вакутейнеры, содержащие K_2EDTA , хранили при $4^\circ C$ и обрабатывали в течение ближайшего часа.

Суммарные экзосомы выделяли из крови здоровых женщин и больных РМЖ путем ультрафильтрации с последующим ультрацентрифугированием. В частности, к образцу крови объемом 4,5 мл добавляли равный объем буфера, элюирующий экзосомы, ассоциированные с форменными элементами [9], и инкубировали на ротационной мешалке 10 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре. Форменные элементы осаждали центрифугированием в течение 20 мин при 290 g и $4^\circ C$, супернатант повторно центрифугировали в течение 20 мин при 1 200 g и $4^\circ C$. Для удаления клеточного дебриса образцы плазмы центрифугировали при 17 000 g $4^\circ C$ в течение 20 мин. Для удаления везикул размером более 100 нм супернатант разводили в 3 раза фосфатно-солевым буфером (10 mM фосфатный буфер, 0,15 M NaCl, pH 7,5) (ФБ) и фильтровали через фильтр с диаметром пор 100 нм (Minisart high flow, 16553-K, Sartorius). Экзосомы осаждали ультрацентрифугированием (100 000 g, 90 мин, $4^\circ C$), осадок ресуспендировали в 10 мл ФБ и дважды ультрацентрифугировали при тех же условиях. Экзосомы ресуспендировали в 200 мкл ФБ, замораживали в жидком азоте и хранили при $-80^\circ C$.

Для негативного контрастирования экзосомы сорбировали на медные сетки с формваровой подложкой, стабилизированной углеродом, в течение 1 мин и 10 сек контрастировали 2 % раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты.

Для выявления специфических маркеров к 10 мкл суспензии экзосом добавляли 10 мкл 0,5 % бычьего сывороточного альбумина в ФБ, вносили по 3 мкл (100 мкг/мл) моноклональных антител к рецептору CD9 (Abcam) и инкубировали в течение 18 ч на шейкере Elpan 358S, затем сорбировали на сетки. Далее сетки промывали ФБ и инкубировали 2 ч с конъюгатом белка А и наночастиц золота во влажной камере при комнатной температуре, затем промывали ФБ в течение 2 мин и контрастировали фосфорно-вольфрамовой кислотой в течение 10 сек.

Подготовленные сетки изучали в просвечивающем электронном микроскопе JEM 1400 (Jeol, Japan) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Изображения получали с помощью цифровой фотока-

меры Veleta (EM SIS, Germany). Размеры структур измеряли на мониторе цифровой фотокамеры с помощью программы iTEM (EM SIS, Germany).

Для оценки концентрации белка экзосом использовали коммерческий набор NanoOrange Protein Quantitation kit (Invitrogen) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для гель-электрофоретического разделения белки экзосом осаждали смесью хлороформа с метанолом (1:4). Для этого к 100 мкл экзосом добавляли 300 мкл деионизированной воды, 400 мкл метанола, 100 мкл хлороформа, тщательно перемешивали и центрифугировали при 14 000 g в течение 1 мин. Затем верхнюю водно-метанольную фазу отделяли, вносили 400 мкл метанола, тщательно перемешивали и центрифугировали при 20 000 g в течение 15 мин. Осадок высушивали на воздухе при комнатной температуре и растворяли в буфере для 2D-электрофореза [8].

Для получения протеомных карт экзосом использовали метод 2D-электрофореза [10]. Разделение белков методом 2D-электрофореза проводили с использованием стрипов с иммобилизованным градиентом (IPG-стрипы, 7 см), pH 4-7 (Bio-Rad Laboratories, США), как было описано ранее [8]. В качестве стандартной смеси белков для определения масс и pI использовали набор маркеров для 2D-электрофореза «Markers for Two Dimensional Electrophoresis» (1789 кДа, pI-спектр 7,6–3,8, Sigma). Визуализацию белковых пятен в гелях после завершения второго направления 2D-электрофореза осуществляли методом окрашивания нитратом серебра тиосульфатом натрия [11].

Для анализа окрашенные серебром гели сканировали с разрешением 300 точек на дюйм при помощи калибровочного денситометра GS-800 (Bio-Rad Laboratories, США) и статистически анализировали с использованием программного обеспечения PDQuest (version 8.0, Bio-Rad Laboratories, США). Анализ белковых пятен состоял из следующих этапов: вычисление относительного объема белковых пятен, рассчитанного как отношение выраженной в пикселях интенсивности пятна к суммарной интенсивности всех пятен на геле; выравнивание гелей; сопоставление белковых пятен. Достоверность полученных результатов оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Для масс-спектрометрической идентификации белков экзосом, по которым наблюдались отличия между исследуемыми группами, проводили их подготовку: вырезание из геля, деокрашивание от нитрата серебра, восстановление дисульфидных связей в молекуле белка и алкилирование остатков цистеина, расщепление белков на пептиды трипсином непосредственно в геле, экстракция пептидов из геля, очистка от солей и детергентов и концентрирование пептидов с помощью технологии ZipTip (фирмы «Milipore», США) согласно протоколу фирмы-производителя. Раз-

деление полученных в результате триптического гидролиза пептидов проводили методом ВЭЖХ с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity LC System (фирмы «Agilent Technologies», Inc., США). Масс-спектрометрическую детекцию осуществляли на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения Agilent 6550 iFunnel Q-TOF (фирмы «Agilent Technologies», Inc., США).

Для определения первичной последовательности экзосомальных белков, препаративные количества белков разделяли при помощи 10–20 % SDS-диск электрофореза и окрашивали при помощи Кумасси R-250 (Sigma, USA). Фрагменты ПААГ, содержащие исследуемые белки, отмывали от Кумасси R-250 и SDS и подвергали трипсинолизу, как было описано ранее [12]. Пептидные фрагменты белков экстрагировали из геля, концентрировали и обессоливали на микроколонках C18 ZipTips (фирмы «Milipore», США). Смесь пептидов элюировали с микроколонки на мишень приборной пластины насыщенным раствором матрикса.

Получение и регистрацию масс-спектров производили на tandemном времяпролетном масс-спектрометре MALDI-TOF autoflex speed series LIFT («Bruker Daltonics», ФРГ). Идентификацию белков проводили путём поиска соответствующих кандидатов в аннотированных базах данных NCBI и SwissProt с использованием программы Mascot (Matrix Science Ltd., London, www.matrixscience.com/search_form_select.html), как было описано ранее [12]. Анализ идентифицированных белков проводили по методике Q. Yang et al. [13].

Результаты

Для поиска кандидатных белковых онкомаркеров РМЖ на первом этапе работы были сформированы группы клинически здоровых женщин и первичных больных РМЖ, выделены и охарактеризованы суммарные экзосомы крови.

Для подтверждения экзосомальной природы выделенных микровезикул «Обществом по изучению внеклеточных везикул» рекомендованы оценка размера и выявление экзосомальных мембранных или цитозольных белков [14]. Сочетание ультрафильтрации и двойного ультрацентрифугирования позволяет получить препараты везикул без примесей частиц более 100 нм, а форма и размер этих везикул соответствуют характеристикам экзосом, выделенных из других биологических жидкостей [15, 16]. В полученных нами препаратах основная часть везикул из крови здоровых женщин и онкологических больных имела размеры 40–100 нм и морфологические характеристики экзосом (рис. 1). Содержание везикул с поврежденной мембраной в препаратах не превышало 10 %, доля микровезикул (размером менее 30 нм) составила не более 15 %.

Для характеристики экзосом в текущей работе были использованы антитела к рецепторам семей-

ства тетраспанинов CD9, которые опосредуют адгезию экзосом на поверхности клетки-реципиента и являются обязательным структурным компонентом мембраны экзосом [14]. Практически все суммарные экзосомы крови связывались с антителами к CD9, частицы золота выявлялись на их поверхности (рис. 1).

Для сравнительного анализа протеома суммарных экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ были получены 2D-протеомные карты (по три 2D-электрофореграммы/образец) (рис. 2). Было установлено, что в составе экзосом присутствуют белки с молекулярной массой от 10 до 250 кДа. Наиболее значимые различия между протеомными картами суммарных экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ были найдены в одиннадцати областях электрофоретической карты. Выявленные различия заключались в появлении/исчезновении белков и изменении экспрессии

присутствующих в норме белков. В частности, наблюдалось появление белковых пятен (области 2, 9) и исчезновение пятна (область 1 (II)) при РМЖ. Белковые пятна (области 1 (I), 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11) имели больший относительный объем на протеомных картах больных РМЖ по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Идентифицированные при помощи пептидно-го фингерпринта экзосомальные белки наиболее отличающихся 11 областей протеомных карт представлены в табл. 2. Ранее в составе экзосом методом масс-спектрометрии уже были обнаружены 11 из 13 (85 %) идентифицированных нами белков, они аннотированы в базе данных Exocarta (www.exocarta.org). Лейцин-богатый γ -2-гликопротеин (LRG) и α -цепь фибриногена (FGB) обнаружены нами в составе экзосом впервые.

Ранее методом MALDI-TOF масс-спектрометрии были идентифицированы 54 и 45 белков в препара-

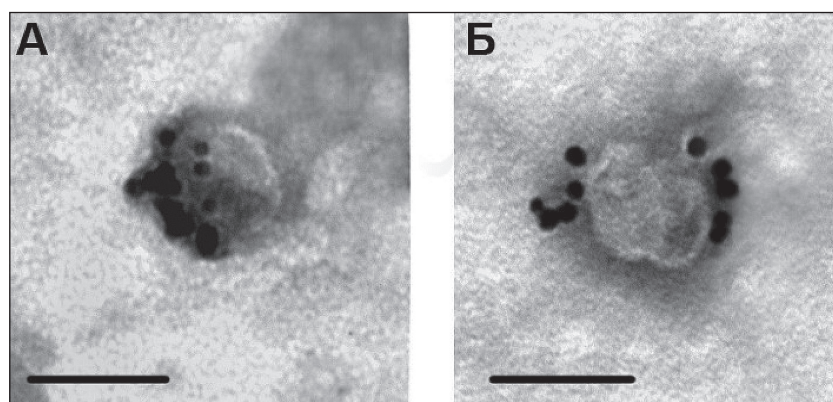


Рис. 1. Морфологическая характеристика суммарных экзосом, выделенных из крови здоровых женщин (а) и больных РМЖ (б). Экзосомы мечены антителами к рецептору CD9. Длина масштабной линии соответствует 100 нм. Трансмиссионная электронная микроскопия, негативное контрастирование фосфорновольфрамовой кислотой

Fig. 1. Morphological characteristics of total exosomes isolated from the blood of healthy women (a) and patients with breast cancer (b). Exosomes are labeled with antibodies to the CD9 receptor. The length of the scale line corresponds to 100 nm. Transmission electron microscopy, negative contrast with phosphoric tungsten acid

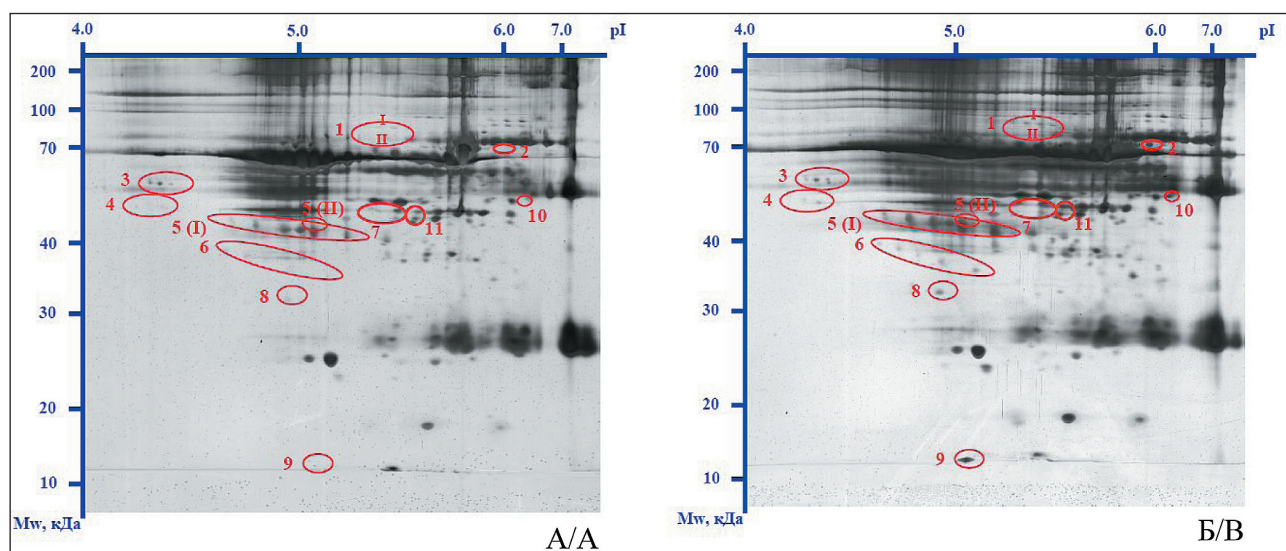


Рис. 2. Типичные протеомные карты суммарных экзосом крови здоровых женщин (а) и больных раком молочной железы (б). Двумерная электрофореграмма окрашена серебром. По оси абсцисс – изоэлектрическое фокусирование, по оси ординат – SDS-ПААГ-электрофорез. Молекулярные массы белков в кДа приведены слева. В окружности заключены белки, по относительному объему и наличию которых наблюдались отличия между исследуемыми группами

Fig. 2. Typical proteomic maps of the total blood exosomes of healthy women (a) and patients with breast cancer (b). Two-dimensional electrophoregram is painted silver. The abscissa axis is isoelectric focusing, the ordinate axis is SDS-PAGE electrophoresis. Molecular weights of proteins in kDa are given on the left. In the circle are proteins, according to the relative volume and presence of which differences were observed between the studied groups

Таблица 1/ Table 1

Характеристика больных РМЖ

Characteristics of patients with breast cancer

Параметр/Parameter		Количество больных/ Number of patients
Люминальный подтип/Luminal subtype		6 (75 %)
Трижды-негативный подтип/ Triple negative subtype		2 (25 %)
Ki67	10–15 %	8 (100 %)
	T1	4 (50 %)
	T2	4 (50 %)
Стадия/ Tumor stage	N0	8 (100 %)
	M0	8 (100 %)
	II	8 (100 %)
Степень злокачественности/ Tumor grade		II



Рис 3. Диаграмма Венна – Эйлера идентифицированных белков суммарных экзосом крови

Fig. 3. Venn-Euler diagram of identified proteins of total blood exosomes

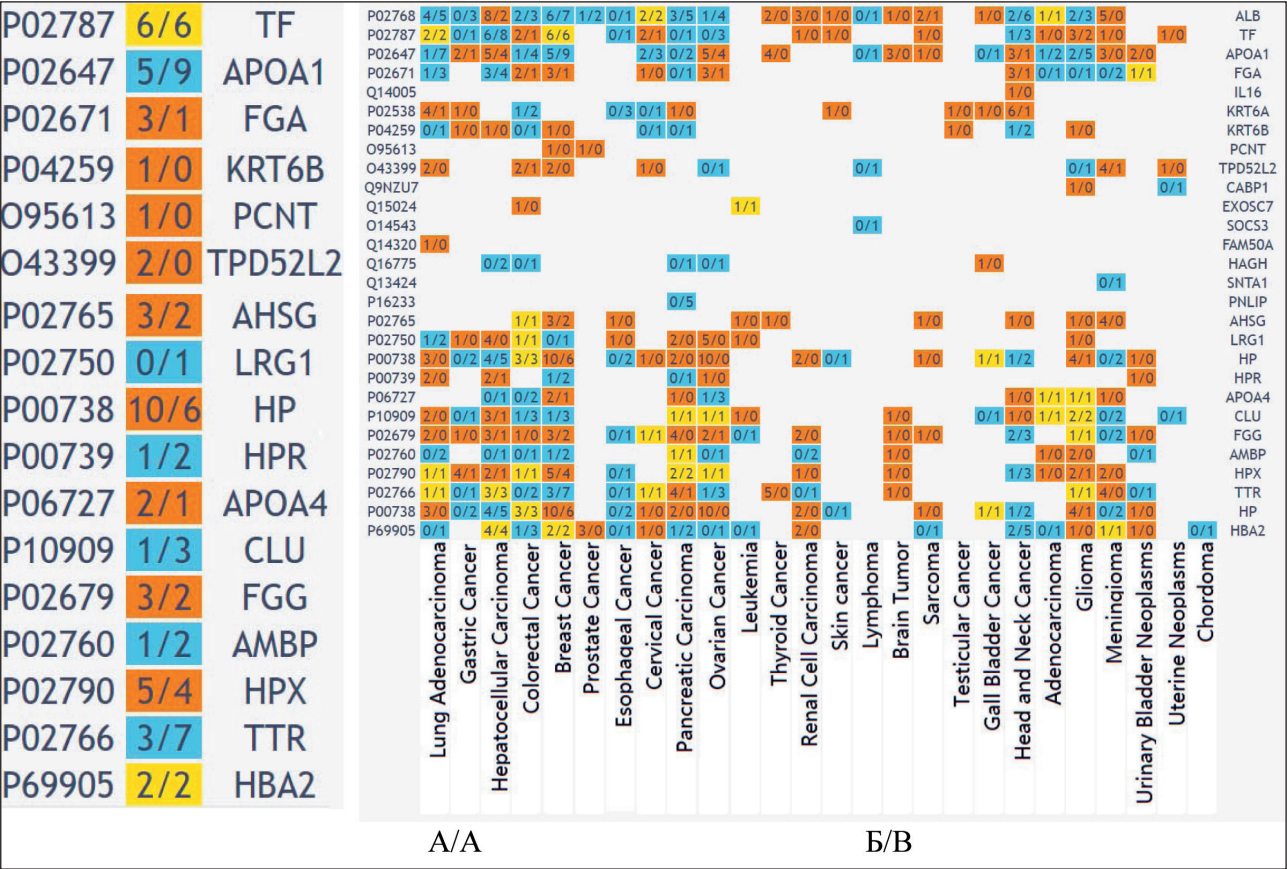


Рис. 4. Тепловая карта идентифицированных белков в составе суммарных экзосом крови больных РМЖ, ассоциированных с развитием злокачественных новообразований (а) и РМЖ в частности (б)

Fig. 4. The heat map of the identified proteins as a part of the common blood exosomes of breast cancer associated with the development of malignant neoplasms (a) and breast cancer in particular (b)

Таблица 2/Table 2

Идентифицированные при помощи пептидного фингерпринта белки суммарных экзосом крови

Total blood exosome proteins identified with peptide fingerprint

Номер пятна/ Spot number	Номер белка в базе Uniprot/ Protein number in Uniprot base	Название белка/ Protein name	Теоретический мол вес белка, Da/ Theoretical protein weight (Da)	Теоретическая изоэлек- трическая точка белка/ Theoretical isoelectric point of protein
1 (I)	P02768	Serum albumin	71362	5,92
1 (II)	P06396	Gelsolin	86095	5,90
2	P02768	Serum albumin	71362	5,92
3	P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	40123	5,43
4	P02750	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	38405	6,46
5 (I)	P00738	Haptoglobin beta chain	27265	6,32
5 (I)	P00739	Haptoglobin-related protein	39029	6,63
5 (II)	P06727	Apolipo-protein A-IV	45398	5,28
6	P10909	Clusterin	53064	5,89
7 (I)	P02679	Fibrinogen gamma chain	52138	5,37
7 (II)	P02768	Serum albumin	71362	5,92
8	P02760	Alpha-1-microglycoprotein	20846	6,13
9	P00738	Haptoglobin alpha chain	15945	5,57
9	P02766	Transthyretin	13761	5,31
10	P02790	Hemopexin	52417	6,55

Таблица 3/Table 3

Идентифицированные при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии белки суммарных экзосом крови здоровых женщин

Total blood exosome proteins identified by MALDI-TOF mass-spectrometry in healthy women

Номер белка в базе/ Gene Name	Название белка/ Protein name	Аббревиатура белка/ Protein Abbreviation	Наличие в базе данных Ехо- Carta/ ExoCarta Database Availability
A0M8Q6	Immunoglobulin lambda constant 7	IGLC7	+
A6NCL7	Ankyrin repeat domain-containing protein 33B	ANKRD33B	—
A8MU93	Uncharacterized protein C17orf100	C17orf100	—
H0YGS3	Microfibrillar-associated protein 5	MFAP5	+
O14862	Interferon-inducible protein AIM2	AIM2	—
O15054	Lysine-specific demethylase 6B	KDM6B	+
O15520	Fibroblast growth factor 10	FGF10	—
O60832	H/ACA ribonucleoprotein complex subunit 4	DKC1	+
O95602	DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA1	POLR1A	—
O95831	Apoptosis-inducing factor 1	AIFM1	-
P00738	Haptoglobin beta chain	HP	+
P00739	Haptoglobin-related protein	HPR	—
P01871	Ig mu chain C region	IGHM	+
P02545	Prelamin-A/C	LMNA	+
P02679	Fibrinogen gamma chain	FGG	+
P02750	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	LRG1	—
P02760	Alpha-1-microglycoprotein	AMBP	+
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	AHSG	+
P02766	Transthyretin	TTR	+
P02768	Serum albumin	ALB	+

Окончание таблицы 3/End Table 3

P02787	Serotransferrin	TF	–
P02790	<i>Hemopexin</i>	<i>HPX</i>	+
P05976	Myosin light chain 1/3	MYL1	+
P06396	Gelsolin	GSN	–
<i>P06727</i>	<i>Apolipo-protein A-IV</i>	<i>APOA4</i>	+
P0DOX6	Immunoglobulin mu heavy chain	IGHM	+
<i>P10909</i>	<i>Clusterin</i>	<i>CLU</i>	+
P11801	Serine/threonine-protein kinase H1	PSKH1	–
P23109	AMP deaminase 1	AMPD1	–
P26440	Isovaleryl-CoA dehydrogenase	IVD	–
P31327	Carbamoyl-phosphate synthase [ammonia]	CPS1	+
P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1	+
P48506	Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit	GCLC	–
P49748	Very long-chain specific acyl-CoA dehydrogenase	ACADVL	–
P49763	Placenta growth factor	PGF	–
P53674	Beta-crystallin B1	CRYBB1	–
P61224	Ras-related GTP-binding protein B	RAP1B	+
P78356	Phosphatidylinositol 4-kinase type 2-beta	PIP4K2B	–
Q08426	Peroxisomal bifunctional enzyme	EHHADH	+
Q11201	CMP-N-acetylneuraminate-beta-galactosamide-alpha-2,3-sialyltransferase 1	ST3GAL1	–
Q49A33	Putative zinc finger protein 876	ZNF876P	–
Q49MG5	Microtubule-associated protein	MAP9	–
Q4LEZ3	Alanine and arginine-rich domain-containing protein	AARD	–
Q504T8	Midnolin	MIDN	–
Q69YQ0	Cytospin-A	SPECC1L	+
Q6P1J9	Parafibromin	CDC73	–
Q6ZS02	Putative GED domain-containing protein	DNM1P46	–
Q7Z553	MAM domain-containing glycosylphosphatidylinositol anchor protein 2	MDGA2	–
Q86VE0	Myb-related transcription factor, partner of profilin	MYPOP	–
Q8N8C0	Zinc finger protein 781	ZNF781	–
Q9H6Z4	Ran-binding protein 3	RANBP3	+
Q9HB15	Uncharacterized protein C3orf14	C3orf14	–
Q9UK05	Growth/differentiation factor 2	GDF2	+

Примечание: курсивом отмечены универсальные белки.

Notes: italics indicate universal proteins.

Таблица 4/Table 4

Идентифицированные при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии белки суммарных экзосом крови больных РМЖ

Total blood exosome proteins identified by MALDI-TOF mass-spectrometry in patients with breast cancer

Номер белка в базе/ Gene Name	Название белка/ Protein name	Аббревиатура белка/ Protein Abbreviation	Наличие в базе данных ExoCarta/ Availability in ExoCarta Database
O14543	Suppressor of cytokine signaling 3	SOCS3	–
O15050	TPR and ankyrin repeat-containing protein 1	TRANK1	+

Окончание таблицы 4/End Table 4

O43399	Tumor protein D54	TPD52L2	+
O95243	Methyl-CpG-binding domain protein 4	MBD4	-
O95613	Pericentrin	PCNT	-
P69905	Haptoglobin alpha chain	HBA1	+
<i>P00738</i>	<i>Haptoglobin beta chain</i>	<i>HP</i>	+
<i>P00739</i>	<i>Haptoglobin-related protein</i>	<i>HPR</i>	-
P02538	Cytokeratin-6A	KRT6A	+
P02647	Apolipoprotein A-I	APOA1	+
P02671	Fibrinogen alpha chain	FGA	+
<i>P02679</i>	<i>Fibrinogen gamma chain</i>	<i>FGG</i>	+
P02750	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein	LRG1	-
P02760	Alpha-1-microglycoprotein	AMBP	+
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	AHSG	+
P02766	Transthyretin	TTR	+
P02768	<i>Serum albumin</i>	<i>ALB</i>	+
<i>P02787</i>	<i>Serotransferrin</i>	<i>TF</i>	-
<i>P02790</i>	<i>Hemopexin</i>	<i>HPX</i>	+
P04259	Cytokeratin-6B	KRT6B	+
<i>P06727</i>	<i>Apolipo-protein A-IV</i>	<i>APOA4</i>	+
<i>P10909</i>	<i>Clusterin</i>	<i>CLU</i>	+
P16233	Pancreatic triacylglycerol lipase	PNLIP	-
P55199	RNA polymerase II elongation factor	ELL	-
P62987	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	UBA52	-
Q13424	Alpha-1-syntrophin	SNTA1	+
Q13522	Protein phosphatase 1A	PPP1R1A	+
Q14005	Pro-interleukin-16	IL16	-
Q14320	Protein FAM50A	FAM50A	-
Q15024	Exosome complex component	EXOSC7	+
Q15776	Zinc finger protein with KRAB and SCAN domains 8	ZKSCAN8	-
Q16775	Hydroxyacylglutathione hydrolase	HAGH	+
Q4G0S7	Coiled-coil domain-containing protein 152	CCDC152	+
Q52M93	Zinc finger protein 585B	ZNF585B	-
Q5M9N0	Coiled-coil domain-containing protein 158	CCDC158	+
Q68J44	Dual specificity phosphatase	DUPD1	-
Q8IUS5	Epoxide hydrolase 4	EPHX4	-
Q8IYE0	Coiled-coil domain-containing protein 146	CCDC146	-
Q8N9H8	Exonuclease mut-7 homolog	EXD3	-
Q8NDD1	Uncharacterized protein C1orf131	C1orf131	-
Q8NEQ6	Steroid receptor-associated and regulated protein	SRARP	-
Q8WXS5	Voltage-dependent calcium channel gamma-8 subunit	CACNG8	-
Q9NZU7	Calcium-binding protein 1	CABP1	+
Q9UKW4	Guanine nucleotide exchange factor VAV3	VAV3	-
Q9Y4E5	E3 SUMO-protein ligase ZNF451	ZNF451	+

Примечание: курсивом отмечены универсальные белки.

Notes: italics indicate universal proteins.

тах суммарных экзосом крови здоровых женщин и больных РМЖ соответственно, из них 12 белков являются универсальными (рис. 3). Ранее в составе экзосом методом масс-спектрометрии уже были обнаружены 35 % идентифицированных нами белков, они аннотированы в базе данных Exocarta (www.exocarta.org) (табл. 3, 4). С использованием базы данных dbDEPC 3.0 (database of Differently Expressed Proteins in Human Cancer) [13] установлено, что в составе суммарных экзосом крови больных РМЖ 28 (88 %) белков ассоциировано со злокачественными новообразованиями (рис. 4а), из них 17 (53 %) – с развитием РМЖ (рис. 4б). Согласно литературным данным, из идентифицированных с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии белков, ассоциированных с развитием РМЖ, гиперэкспрессированными являются 9 (53 %) белков, гипоекспрессированными – 6 (35 %), экспрессия не изменяется у 2 (12 %) белков.

Обсуждение

Малоинвазивная процедура взятия венозной крови представляет альтернативу традиционной биопсии. Именно поэтому на сегодняшний день анализ белкового состава циркулирующих в крови экзосом является перспективным направлением поиска опухолеспецифичных маркеров злокачественных новообразований.

Представленная работа является пилотной в поиске протеомных опухоле-ассоциированных маркеров в составе суммарных экзосом крови, пул которых формируется из экзосом плазмы и экзосом, ассоциированных с поверхностью форменных элементов. В литературе широко представлены данные по поиску протеомных опухолевых маркеров в составе экзосом плазмы [17, 18], обсуждаются достоинства использования белков экзосом плазмы по сравнению с белками плазмы [19], однако данные об ассоциированных с клеточной поверхностью экзосомах немногочисленны. На сегодняшний день известно, что экзосомы несут на своей поверхности специфические рецепторы, которые обеспечивают их взаимодействие с клетками-мишенями. В то же время клетки различных типов могут связывать и интернализировать циркулирующие экзосомы [20–23]. Пул циркулирующих в крови экзосом формируют экзосомы, секретируемые лейкоцитами, эритроцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами (т.е. либо форменные элементы крови или клетки, непосредственно

взаимодействующие с кровью), а также тканевые клетки, такие как фибробласты, эпителиальные клетки и опухолевые клетки [24, 25].

Поскольку было обнаружено, что экзосомы, ассоциированные с поверхностью форменных элементов крови онкологических больных содержат больше опухолевой микроРНК [26], в текущей работе нами была предпринята попытка идентификации опухоле-ассоциированных белков в составе суммарных экзосом крови больных РМЖ. Использование суммарных экзосом крови без разделения на подфракции (экзосомы плазмы, экзосомы, ассоциированные с поверхностью эритроцитов, экзосомы, ассоциированные с поверхностью лейкоцитов) позволяет сократить время и трудозатраты при пробоподготовке образца перед анализом, а также увеличить количество анализируемого материала, что является крайне важным аспектом для дальнейшего введения разработок в практику.

В текущей работе нами было идентифицировано 99 белков в составе суммарных экзосом крови, треть из которых ранее уже обнаруживали в экзосомах, полученных из кондиционных сред различных линий клеток и биологических жидкостей человека (www.ExoCarta.org). Выявленные впервые 2/3 экзосомальных белков позволяют не только расширить фундаментальные знания об ассоциированных с форменными элементами экзосомах, но и заложат базу для создания новых вариантов диагностики онкологических заболеваний и позволят создать фундаментальные предпосылки для возможной оптимизации противоопухолевой терапии.

Заключение

Сравнительный анализ протеомного спектра суммарных экзосом крови ЗЖ и больных РМЖ позволил установить значимые различия в наборе белков в норме и при патологии (12 универсальных белков из 99 идентифицированных). В составе суммарных экзосом крови онкологических больных на начальных стадиях заболевания идентифицировано 17 уникальных белков, ассоциированных с РМЖ. Выявленные потенциальные белковые онкомаркеры требуют дальнейшей валидации. Возможно практическое использование полученных знаний для разработки методов малоинвазивной диагностики опухолей на доклинических стадиях, прогнозирования течения болезни и создания фундаментальных предпосылок для возможной оптимизации противораковой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Witten M., Parker C.C. Screening mammography: recommendations and controversies. *Surg Clin North Am.* 2018 Aug; 98(4): 667–75. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.003.
2. Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: generation, structure, transport, biological activity, and diagnostic application. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2016 Oct; 10(3): 163–73. doi: 10.1134/S1990747816020112.
3. Yanez-Mo M., Siljander P.R., Andreu Z., Zavec A.B., Borra F.E., Buzas E.I., Buzas K., Casal E., Cappello F., Carvalho J., Cola E., Silva A.C.,

- Fais S., Falcon-Perez J.M., Ghobrial I.M., Giebel B., Gimona M., Graner M., Gursel I., Gursel M., Heegaard N.H.H., Hendrix A., Kierulff P., Kokubun K., Kosanovic M., Kralj-Iglic V., Kramer-Albers E.-M., Laitinen S., Lasser S., Lener T., Ligeti E., Line A., Lipps G., Llorente A., Lotvall J., Mancek-Keber M., Marcilla A., Mittelbrunn M., Nazarenko I., Hoen E.N.M., Nyman T.A., O'Driscoll L., Olivan M., Oliveira C., Pallinger E., del Portillo H.A., Reventos J., Rigau M., Rohde E., Sammar M., Sanchez-Madrid F., Santarem N., Schallmoser K., Ostendorf M.S., Stoorvogel W., Stukelj R., Van der Grein S.G., Vasconcelos M.H., Wauben M.H.M., De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their

- physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015 May; 4: 27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
4. Aghebati-Maleki A., Nami S., Baghbzadeh A., Karzar B.H., Noorolyai S., Fotouhi A., Aghebati-Maleki L. Implications of exosomes as diagnostic and therapeutic strategies in cancer. *J Cell Physiol*. 2019 Jun. doi: 10.1002/jcp.28875.
 5. Clark D.J., Fondrie W.E., Liao Z., Hanson P.I., Fulton A., Mao L., Yang A.J. Redefining the breast cancer exosome proteome by tandem mass tag quantitative proteomics and multivariate cluster analysis. *Anal Chem*. 2015 Oct; 87(20): 10462–9. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02586.
 6. Pant S., Hilton H., Burczynski M.E. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jun; 83(11): 1484–94. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.037.
 7. Koumangoye R.B., Sakwe A.M., Goodwin J.S., Patel T., Ochieng J. Detachment of breast tumor cells induces rapid secretion of exosomes which subsequently mediate cellular adhesion and spreading. *PLoS One*. 2011 Sep; 6(9): e24234. doi: 10.1371/journal.pone.0024234.
 8. Tamkovich S.N., Bakakina Y.S., Tutanov O.S., Somov A.K., Kirushina N.A., Dubovskaya L.V., Volotovskii I.D., Laktionov P.P. Proteome analysis of circulating exosomes in health and breast cancer. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2017 Jul; 43(2): 126–34. doi: 10.1134/S1068162017020157.
 9. Лактионов П.П., Скворцова Т.Э., Морозкин Е.С., Бондарь А.А., Милейко В.А., Власов В.В.; ООО «ЦСБ Геномика». Способ получения суммарной фракции внеклеточных нуклеиновых кислот из крови. Патент № 2554746 РФ, МПК G01N 33/48. № 2014120562/15; Заявл. 21.05.14; Опубл. 01.06.15.
 10. Gorg A., Weiss W. Horizontal SDS-PAGE for IPG-Dalt. *Meth Mol Biol*. 1999; 112: 235–44.
 11. Blum H., Beier H., Gross H.J. Improved silver staining of plant proteins, RNA and DNA in polyacrylamide gels. *Electrophoresis*. 1987 Feb; 8(2): 93–9. doi: 10.1002/elps.1150080203.
 12. Tamkovich S.N., Serdukov D.S., Tutanov O.S., Duzhak T.G., Laktionov P.P. Identification of proteins in blood nucleoprotein complexes. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2015; 41(6): 617–25. doi: 10.1134/S1068162015060163.
 13. Yang Q., Zhang Y., Cui H., Chen L., Zhao Y., Lin Y., Zhang M., Xie L. dbDEPC 3.0: the database of differentially expressed proteins in human cancer with multi-level annotation and drug indication. *Database (Oxford)*. 2018; 2018: bay015. doi: 10.1093/database/bay015.
 14. Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsiotohaina R., Antoniou A., Arab T., Archer F., Atkin-Smith G.K. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles* 2018 Nov; 7(1): 1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
 15. Tamkovich S.N., Yunusova N.V., Somov A.K., Afanas'ev S.G., Kakurina G.V., Kolegova E.S., Tugutova E.A., Laktionov P.P., Kondakova I.V. Comparative subpopulation analysis of plasma exosomes from cancer patients. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series. B. Biomedical Chemistry*. 2018 Oct; 12(2): 151–5. doi: 10.1134/S1990750818020130.
 16. Tamkovich S., Grigor'eva A., Eremina A., Tupikin A., Kabilov M., Chernykh V., Vlassov V., Ryabchikova E. What information can be obtained from the tears of a patient with primary open angle glaucoma? *Clin Chem Acta* 2019 Aug; 495: 529–37. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.028.
 17. Wu A.Y., Ueda K., Lai C.P. Proteomic analysis of extracellular vesicles for cancer diagnostics. *Proteomics*. 2019 Jan; 19(1–2): e1800162. doi: 10.1002/pmic.201800162.
 18. Cufaro M.C., Pieragostino D., Lanuti P., Rossi C., Cicalini I., Federici L., De Laurenzi V., Del Boccio P. Extracellular vesicles and their potential use in monitoring cancer progression and therapy: the contribution of proteomics. *J Oncol*. 2019 Jun; 2019: 1639854. doi: 10.1155/2019/1639854.
 19. Boukouris S., Mathivanan S. Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers. *Proteomics Clin Appl*. 2015 Apr; 9(3–4): 358–67. doi: 10.1002/prca.201400114.
 20. Nazarenko I., Rana S., Baumann A., McAlear J., Hellwig A., Trendelenburg M., Lochnit G., Preissner K.T., Zoller M. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res*. 2010 Feb; 70(4): 1668–78. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2470.
 21. Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics* 2010 Sep; 73(10): 1907–20. doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.
 22. Calzolari A., Raggi C., Deaglio S., Sposi N.M., Stafnes M., Fecchi K., Parolini I., Malavasi F., Peschle C., Sargiacomo M., Testa U. TfR2 localizes in lipid raft domains and is released in exosomes to activate signal transduction along the MAPK pathway. *J Cell Sci*. 2006 Nov; 119: 4486–98.
 23. Clayton A., Turkes A., Dewitt S., Steadman R., Mason M.D., Hallett M.B. Adhesion and signaling by B cell-derived exosomes: the role of integrins. *FASEB J*. 2004 Jun; 18(9): 977–9.
 24. Danesh A., Inglis H.C., Jackman R.P., Wu S., Deng X., Muench M.O., Heitman J.W., Norris P.J. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses in vitro. *Blood* 2014 Jan; 123(5): 687–96. doi: 10.1182/blood-2013-10-530469.
 25. Minciacci V.R., Freeman M.R., Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Apr; 40: 41–51. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.02.010.
 26. Tamkovich S., Tutanov O., Efimenko A., Grigor'eva A., Ryabchikova E., Kirushina N., Vlassov V., Tkachuk V., Laktionov P. Blood circulating exosomes contain distinguishable fractions of free and cell-surface-associated vesicles. *Curr Mol Med*. 2019 Mar; 19(4): 273–85. doi: 10.2174/1566524019666190314120532.

Поступила/Received 31.07.2019
Принята в печать/Accepted 19.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тутанов Олег Сергеевич, старший лаборант, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): R-3938-2016. Author ID (Scopus): 56971591700.

Бакакина Юлия Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория» (Минский район, аг. Лесной, Республика Беларусь). SPIN-код: 9927-9534, Author ID (Scopus) 37064346900.

Проскура Ксения Викторовна, аспирант, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 57205562492.

Григорьева Алина Евгеньевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1191-6659. Researcher ID (WOS): I-3881-2014. Author ID (Scopus): 57189510749. ORCID: 0000-0001-9853-223X.

Сяхович Виталий Эдуардович, начальник отдела исследований и разработок в допинг-контроле, УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория» (Минский район, аг. Лесной, Республика Беларусь). SPIN-код: 7646-8360. Author ID (Scopus): 6504187425.

Беляев Сергей Александрович, директор, УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория» (Минский район, аг. Лесной, Республика Беларусь).

Рябчикова Елена Ивановна, доктор биологических наук, заведующая группой, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 623-4112. Researcher ID (WOS): G-3089-2013, Author ID (Scopus): 6701791174. ORCID: 0000-0003-4714-1524.

Центалович Юрий Павлович, доктор химических наук, заведующий лабораторией, Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 57193617761.

Лактионов Павел Петрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, Институт химической биологии и

фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): G-9804-2013. Author ID (Scopus): 7003559490. ORCID: 0000-0003-4714-1524.

Тамкович Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск, Россия). E-mail: s.tamk@niboch.nsc.ru. SPIN-код: 6462-3700. Researcher ID (WOS): G-9790-2013. Author ID (Scopus) 7801643574. ORCID: 0000-0001-7774-943X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тутанов Олег Сергеевич: экспериментальная работа.

Бакакина Юлия Сергеевна: экспериментальная работа.

Проскура Ксения Викторовна: экспериментальная работа.

Григорьева Алина Евгеньевна: экспериментальная работа.

Сяхович Виталий Эдуардович: статистическая обработка.

Беляев Сергей Александрович: статистическая обработка.

Рябчикова Елена Ивановна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Центалович Юрий Павлович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Лактионов Павел Петрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Тамкович Светлана Николаевна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области в рамках научного проекта № 18-415-540012 р_а.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Благодарность

Авторы признательны В.Е. Войцицкому (Новосибирский областной онкологический диспансер, г. Новосибирск) за содействие в исследованиях.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg S. Tutanov, Senior Assistant, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-3938-2016. Author ID (Scopus): 56971591700.

Yulia S. Bakakina, PhD, Senior Researcher, National Anti-Doping Laboratory (Minsk reg., Lesnoy, Belarus). Author ID (Scopus): 37064346900.

Ksenia V. Proskura, PhD-student, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57205562492.

Alina E. Grigoryeva, Junior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-3881-2014. Author ID (Scopus): 57189510749. ORCID: 0000-0001-9853-223X.

Vitaly E. Syakhovich, Head of Doping Control Research and Development Department, National Anti-Doping Laboratory (Minsk reg., Lesnoy, Belarus). Author ID (Scopus): 6504187425.

Sergey A. Beliaev, Director, National Anti-Doping Laboratory (Minsk reg., Lesnoy, Belarus).

Elena I. Ryabchikova, Head of Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-3089-2013. Author ID (Scopus): 6701791174. ORCID: 0000-0003-4714-1524.

Yuri P. Tsentalovich, Head of Laboratory, Institute "International Tomographic Center" (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57193617761.

Pavel P. Laktionov, Head of Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): G-9804-2013. Author ID (Scopus): 7003559490. ORCID: 0000-0003-4714-1524.

Svetlana N. Tamkovich, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: s.tamk@niboch.nsc.ru. SPIN-код: 6462-3700. Researcher ID (WOS): G-9790-2013. Author ID (Scopus): 7801643574. ORCID: 0000-0001-7774-943X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg S. Tutanov: experimental study.

Yulia S. Bakakina: experimental study.

Ksenia V. Proskura: experimental study.

Alina E. Grigoryeva: experimental study.

Vitaly E. Syakhovich: statistical analysis.

Sergey A. Beliaev: statistical analysis.

Elena I. Ryabchikova: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Yuri P. Tsentalovich: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Pavel P. Laktionov: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Svetlana N. Tamkovich: development of study conception and design, original drafting of manuscript, data analysis and interpretation, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research and Government of Novosibirsk region of the Russian Federation, grant 18-415-540012.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors thank V.E. Voytsitskiy (Novosibirsk Regional Oncological Dispensary) for help in research.

Для цитирования: Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Магарилл Ю.А., Гордеева Л.А., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Костянко М.В., Вафин И.А. Влияние анти-антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69.

For citation: Glushkov A.N., Polenok E.G., Mun S.A., Magarill Y.A., Gordeeva L.A., Lutsenko V.A., Kolpinskiy G.I., Kostyanko M.V., Vafin I.A. Effect of anti-antibodies to estradiol and progesterone on the concentration of hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 62–69. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-62-69.

ВЛИЯНИЕ АНТИ-АНТИТЕЛ К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ НА СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Глушков¹, Е.Г. Поленок¹, С.А. Мун¹, Ю.А. Магарилл², Л.А. Гордеева¹, В.А. Луценко³, Г.И. Колпинский^{2,4}, М.В. Костянко⁵, И.А. Вафин⁶

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

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

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

г. Кемерово, Россия²

Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а²

ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия³

Россия, 650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 35³

ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия⁴

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 53/1⁴

Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,

г. Кемерово, Россия⁵

Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6⁵

ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия⁶

Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22⁶

Аннотация

Ранее были выявлены взаимосвязи аутоантител, специфичных к эстрадиолу (Es) и прогестерону (Pg), с содержанием гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы. **Цель исследования** – выявить предполагаемые взаимосвязи антиидиотипических аутоантител к Es и Pg с содержанием гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы в постменопаузе. **Материал и методы.** Концентрации Es и Pg исследовали с помощью конкурентного метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови 206 здоровых женщин и 480 больных раком молочной железы. В этих же образцах сыворотки крови исследовали уровни антител и антиидиотипических антител к Es и Pg с помощью конкурентного метода иммуноферментного анализа. **Результаты.** Высокие значения индивидуальных соотношений гормонов (Pg/Es>4,0) были ассоциированы с низким риском рака молочной железы (OR=0,3; p<0,0001), высокими значениями индивидуальных соотношений специфических аутоантител класса A (IgA-Pg1/IgA-Es1>1,0; p=0,004) и с высокими значениями соответствующих антиидиотипических антител класса G (IgG-Pg2/IgG-Es2>1,0; p<0,001) у здоровых женщин, но не у больных раком молочной железы. **Заключение.** Впервые обнаружены ассоциации антиидиотипических антител класса G к Es и Pg с гормональным статусом у здоровых женщин. Подобные иммуно-гормональные взаимосвязи у больных раком молочной железы отсутствовали. Это может служить основанием для дальнейших исследований механизмов иммунорегуляции канцерогенеза у человека.

Ключевые слова: рак молочной железы, антиидиотипические антитела, эстрадиол, прогестерон.

EFFECT OF ANTI-ANTIBODIES TO ESTRADIOL AND PROGESTERONE ON THE CONCENTRATION OF HORMONES IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY WOMEN AND BREAST CANCER PATIENTS

A.N. Glushkov¹, E.G. Polenok¹, S.A. Mun¹, Y.A. Magarill², L.A. Gordeeva¹, V.A. Lutsenko³, G.I. Kolpinskiy^{2,4}, M.V. Kostyanko⁵, I.A. Vafin⁶

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

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

Kemerovo State Medical University Kemerovo, Russia²

22a, Voroshilov Street, 650056-Kemerovo, Russia²

Regional Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russia³

35, Volgogradskaya Street, 650036-Kemerovo, Russia³

Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russia⁴

53/1, Oktyabrsky Avenue, 650066-Kemerovo, Russia⁴

Institute of Fundamental Sciences, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia⁵

6, Krasnaya Street, 650000-Kemerovo, Russia⁵

Regional Center of Blood, Kemerovo, Russia⁶

22, Oktyabrsky Avenue, 650066-Kemerovo, Russia⁶

Abstract

The relationship between autoantibodies specific to estradiol (Es)/ progesterone (Pg) and the concentrations of these hormones in the blood serum of healthy women and breast cancer patients has been previously revealed.

Purpose: to study the association between anti-idiotypic antibodies to Es and Pg and the concentrations of these hormones in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. **Material and Methods.** The levels of Es and Pg in the blood serum of 206 healthy women and 480 breast cancer patients were studied using competitive enzyme immunoassay. The levels of autoantibodies to Es and Pg and appropriate anti-idiotypic antibodies in the same serums were studied using non-competitive enzyme immunoassay. **Results.** The high personal ratio of hormones (Pg/Es >4.0) was associated with the low breast cancer risk (OR=0.3; p<0.0001), high individual ratio of specific antibodies (IgA-Pg1/IgA-Es1>1.0; p=0.004) and high individual ratio of anti-idiotypic antibodies (IgG-Pg2/IgG-Es2>1.0; p<0.001) in healthy women, but not in breast cancer patients. **Conclusion.** The association between anti-idiotypic antibodies of G class specific to Es/ Pg and hormonal status was revealed in healthy women but not in breast cancer patients. Further studies on the mechanisms of immunoregulation of carcinogenesis are needed.

Key words: breast cancer, anti-idiotypic antibodies, estradiol, progesterone.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся ведущим злокачественным новообразованием у женщин, заболеваемость которым растёт в РФ и мире [1]. Разработка новых методов определения индивидуальных рисков возникновения для последующей профилактики РМЖ возможна путём изучения неизвестных ранее механизмов малигнизации клеток молочной железы. Роль стероидных гормонов в патогенезе РМЖ хорошо известна. Показано, что эстрадиол (Es) стимулирует пролиферацию клеток-мишеней, т.е. действует как промотор канцерогенеза, а прогестерон (Pg) обладает противоположным действием, т.е. выступает как антипромотор [2, 3]. Кроме того, метаболиты Es способны формировать ковалентные аддукты с ДНК, инициируя мутации [4].

С другой стороны, было показано, что иммунизация животных против Es и Pg приводила к

появлению специфических антител и повышению концентрации гормонов в сыворотке крови [5–8]. После иммунизации мышей против Es наблюдали замедление возникновения и роста имплантированных Es-зависимых опухолей молочной железы, по предположению авторов, за счёт связывания Es антителами [9]. Поэтому изучение механизмов иммунорегуляции содержания стероидных гормонов в норме и при патологии молочной железы представляют определенный интерес.

Ранее нами были выявлены ассоциации антител, специфичных к Es и Pg с РМЖ у женщин в постменопаузе [10]. Содержание Es и Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ было взаимосвязано с уровнями специфических антител [11]. Вместе с тем у здоровых женщин и больных РМЖ были обнаружены антиидиотипические антитела к Es и Pg [12]. Ранее описанные аутоантитела, специфичные к Es-рецептору, ассоциированные с

пролиферацией клеток РМЖ [13], вероятно, тоже представляли собой антиидиотипические антитела к Es. Однако влияние таких антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови человека остаётся неизученным.

Цель исследования – изучить влияние антиидиотипических антител к Es и Pg на содержание гормонов в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в сравнении с соответствующими идиотипическими антителами.

Материал и методы

В исследование были включены 686 женщин в постменопаузе, в том числе 480 с диагнозом инвазивная карцинома молочной железы, поступивших на лечение в Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово). Диагноз РМЖ в каждом случае был подтвержден морфологически. В большинстве случаев были выявлены I и II стадии заболевания – в 36,0 % и 46,5 %, III и IV стадии – в 17,1 % и 0,4 % наблюдениях соответственно. Медиана возраста – 62 года (интерквартильный размах – 57–69 лет).

В группу сравнения были включены 206 условно здоровых женщин, проживающих на территории Кемеровской области, и доноры Кемеровского центра крови без патологии молочной железы. Медиана возраста – 57 лет (интерквартильный размах – 54–60 лет).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.03. Все женщины, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие.

Определение идиотипических антител к Es и Pg (IgA-Es1, IgA-Pg1, IgG-Es1, IgG-Pg1) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа, как описано в [10]. В качестве антигенов на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA). Конъюгат Es-BSA был синтезирован путем присоединения BSA к эстрадиолхинонам, полученным окислением Es солью Фреми. Конъюгат Pg-BSA был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и BSA карбодиимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilizировали конъюгатами гаптен-BSA в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 (для определения IgA антител) или 1:100 (для определения IgG антител) вносили по 100 мкл в лунки планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37 °C на шейкере. Связавшиеся антитела выявляли с помощью козых антител против IgA(G) человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение

конъюгата 1:10 000. В лунки вносили по 100 мкл меченых антител и инкубировали 1 ч при 37°C на шейкере. Регистрацию адсорбированных на планшете антител проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Униплан, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни антител выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле

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

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

Анализ антиидиотипических антител к Es и Pg (IgG-Es2, IgG-Pg2) осуществляли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против Es и Pg согласно ранее описанной методике [14]. Уровни антиидиотипических антител также выражали в относительных единицах и рассчитывали по отношению связывания сывороточных антител с иммобилизованными на пластике антителами к Es и Pg (за вычетом фонового связывания с отрицательным контролем) к отрицательному контролю.

Концентрацию стероидных гормонов (Es, Pg) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей выявили с помощью критерия Шапиро – Уилка и в дальнейшем для выявления различий между группами использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Для выявления пороговых значений концентраций гормонов и уровней антител (cut-off) был проведен ROC-анализ [15]. Ассоциации исследуемых антител и стероидных гормонов с РМЖ оценивали на основании величины отношения шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Сначала с помощью ROC-анализа определили пограничные значения концентраций Es и Pg, по которым сравниваемые группы имели наибольшее различия. В табл. 1 представлено распределение случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием этих гормонов и их соотношением (Pg/Es) в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ в постменопаузе. Частота встречаемости высоких уровней Es (>200 pmol/L) у здоровых женщин

(43,2 %) оказалась ниже, чем у больных (68,8 %, OR=2,9). Высокое содержание Pg (>800 pmol/L) у здоровых женщин обнаруживали чаще (61,2 %), чем у больных РМЖ (40,0 %, OR=0,4). Поэтому и высокие значения индивидуальных соотношений Pg/Es (>4,0) у здоровых женщин выявлялись чаще (56,8 %), чем у больных (30,6 %, OR=0,3). Полученный результат соответствует известным данным о стимулирующем пролиферацию клеток молочной железы действии Es и угнетающем – Pg [2, 3].

Очевидно, что индивидуальное соотношение Pg/Es как комплексный показатель отражает участие этих гормонов в процессах инициации

и промоции канцерогенеза в молочной железе в большей степени, чем каждого из них по отдельности. Значительное превалирование уровня Pg над уровнем Es (Pg/Es>4,0) условно обозначили как «физиологический гормональный баланс», препятствующий избыточной пролиферации клеток-мишеней, риск возникновения РМЖ в этом случае низкий (OR=0,3). Нарушение баланса в пользу Es (Pg/Es<4,0) создаёт условия для стимуляции иницирующих и промоторных эффектов Es, повышая риск РМЖ (OR=3,0). Такое состояние условно обозначили как «проканцерогенный гормональный дисбаланс».

Таблица 1/Table 1

Число и частота встречаемости случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и соотношением Pg/Es в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы

Cases numbers and frequencies with low (\leq) and high ($>$) Es and Pg concentrations (pmol/L) and Pg/Es ratios in the blood serum of breast cancer patients (BCP) and healthy women (HW)

Гормоны, соотношение гормонов/ Hormones, hormone ratio	РМЖ/BCP (n=480)	Здоровые/Health (n=206)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
Es \leq 200	150 (31,3 %)	117 (56,8 %)	38,50 (<0,0001)	0,35 (0,25–0,48)
Es>200	330 (68,8 %)	89 (43,2 %)		2,89 (2,07–4,05)
Pg \leq 800	288 (60,0 %)	80 (38,8 %)	25,1 (<0,0001)	2,36 (1,69–3,30)
Pg>800	192 (40,0 %)	126 (61,2 %)		0,42 (0,30–0,59)
Pg/Es \leq 4,0	333 (69,4 %)	89 (43,2 %)	40,6 (<0,0001)	2,98 (2,13–4,17)
Pg/Es>4,0	147 (30,6 %)	117 (56,8 %)		0,33 (0,24–0,47)

Таблица 2/Table 2

Число и частота встречаемости случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений исследуемых антител в сыворотке крови здоровых женщин

Cases number and frequencies of the low (\leq) and high ($>$) Es and Pg (pmol/l) concentration and Pg/Es ratio at the different ratios of studied antibodies in the blood serum of healthy women

Соотношения антител/ Antibody ratios	Es		Pg		Pg/Es	
	≤ 200	> 200	≤ 800	> 800	≤ 4,0	> 4,0
Идиотипические антитела/Idiotypic antibodies						
1.1 IgA-Pg1/IgA-Es1 <0,5	24 (41,4 %)	34 (58,6 %)	29 (50,0 %)	29 (50,0 %)	32 (55,2 %)	26 (44,8 %)
1.2 IgA-Pg1/IgA-Es1 0,5–1,0	66 (60,0 %)	44 (40,0 %)	45 (40,9 %)	65 (59,1 %)	49 (44,5 %)	61 (55,5 %)
1.3 IgA-Pg1/IgA-Es1 >1,0	27 (71,0 %)	11 (28,9 %)	6 (15,8 %)	32 (84,2 %)	8 (21,1 %)	30 (78,9 %)
χ ² (p), df=2	9,23 (0,010)		11,74 (0,003)		11,07 (0,004)	
2.1 IgG-Pg1/IgG-Es1 <0,5	37 (53,6 %)	32 (46,4 %)	33 (47,8 %)	36 (52,2 %)	35 (50,7 %)	34 (49,3 %)
2.2 IgG-Pg1/IgG-Es1 0,5–1,0	72 (59,0 %)	50 (41,0 %)	44 (36,1 %)	78 (63,9 %)	48 (39,3 %)	74 (60,7 %)
2.3 IgG-Pg1/IgG-Es1 >1,0	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
χ ² (p), df=2	0,60 (0,741)		4,98 (0,083)		2,39 (0,303)	
Антиидиотипические антитела/Antiidiotypic antibodies						
3.1 IgG-Pg2/IgG-Es2 <0,5	84 (59,6 %)	57 (40,4 %)	60 (42,6 %)	81 (57,4 %)	62 (44,0 %)	79 (56,0 %)
3.2 IgG-Pg2/IgG-Es2 0,5–1,0	10 (31,3 %)	22 (68,8 %)	17 (53,1 %)	15 (46,9 %)	22 (68,8 %)	10 (31,3 %)
3.3 IgG-Pg2/IgG-Es2 >1,0	23 (69,7 %)	10 (30,3 %)	3 (9,1 %)	30 (90,9 %)	5 (15,2 %)	28 (84,8 %)
χ ² (p), df=2	11,19 (0,004)		15,86 (<0,001)		19,3 (<0,001)	

Учитывая вышеприведённые экспериментальные данные о влиянии специфических антител на содержание стероидных гормонов у иммунизированных животных, изучение влияния индивидуальных соотношений специфических аутоантител к Es и Pg на гормональный баланс в норме и при гормонозависимых опухолях у человека представляет особый интерес. В настоящей работе мы исследовали частоту встречаемости случаев с низким и высоким содержанием Es и Pg и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений идиотипических и антиидиотипических антител в сыворотке крови здоровых женщин и больных РМЖ.

У здоровых женщин (табл. 2) обнаружили взаимосвязи Es, Pg и Pg/Es с соотношением идиотипических антител класса А. Возрастание индивидуальных значений соотношения IgA-Pg1/IgA-Es1 от <0,5 до >1,0 (позиции 1.1–1.3) было ассоциировано со снижением частоты встречаемости случаев с высокими уровнями Es (>200 pmol/L) с 58,6 % до 28,9 % ($p=0,01$). При этом доля случаев с высоким содержанием Pg (>800 pmol/L) возрастала с 50,0 % до 84,2 % ($p=0,003$) так же, как и высокое значение соотношения Pg/Es (>40) с 44,8 % до 78,9 % ($p=0,004$).

Искомые взаимосвязи с соотношением идиотипических антител класса G (позиции 2.1–2.3) не были выявлены.

При исследовании антиидиотипических антител класса G у здоровых женщин (позиции 3.1–3.3) частота встречаемости случаев с высо-

ким содержанием Es была значительно выше при значениях IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале 0,51,0 (68,8 %, $p=0,004$), чем при низких значениях <0,5 (40,4 %) и высоких >1,0 (30,3 %). Высокие уровни Pg (>800 pmol/L) соответствовали высоким значениям соотношения IgG-Pg2/IgG-Es2 (>1,0) (90,9 %) по сравнению с низкими значениями (57,4 % и 46,9 %, $p<0,001$) так же, как и высокие значения Pg/Es (84,8 %, 56,0 % и 31,3 % соответственно, $p<0,001$).

Таким образом, состояние физиологического гормонального баланса ($Pg/Es>4,0$) у здоровых женщин оказалось ассоциированным с высокими соотношениями идиотипических антител ($IgA-Pg1/IgA-Es1>1,0$), а проканцерогенного дисбаланса ($Pg/Es<4,0$) – с низким соотношением (<1,0). Гормональный баланс был ассоциирован с низким (<0,5) или высоким (>1,0) соотношением антиидиотипических антител IgG-Pg2/IgG-Es2. Проканцерогенный дисбаланс имел место при промежуточных значениях IgG-Pg2/IgG-Es2 (0,51,0).

При РМЖ (табл. 3) не обнаружено значимых взаимосвязей между идиотипическими антителами и гормональным статусом (позиции 1.1–1.3 и 2.1–2.3). Только при соотношении антиидиотипических антител IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале 0,5–1,0 было больше случаев (79,0 %) с высоким содержанием в сыворотке крови Es по сравнению с другими интервалами (<0,5 и >1,0; 61,8 % и 63,2 % соответственно, $p<0,001$). Взаимосвязи Pg и Pg/Es с IgG-Pg2/IgG-Es2 оказались слабо значимыми ($p=0,04$).

Таблица 3/Table 3

Число и частота встречаемости случаев с низким (\leq) и высоким ($>$) содержанием эстрадиола (Es), прогестерона (Pg) (pmol/L) и их соотношением Pg/Es при разных значениях соотношений исследуемых антител в сыворотке женщин, больных раком молочной железы

Cases number (n) and frequencies (%) of the low (\leq) and high ($>$) Es and Pg (pmol/L) concentration and Pg/Es ratio at the different ratios of studied antibodies in the blood serum of breast cancer patients

Соотношения антител/ Antibody ratios	Es		Pg		Pg/Es	
	≤200	>200	≤800	>800	≤4,0	>4,0
Идиотипические антитела/Idiotypic antibodies						
1.1 IgA-Pg1/IgA-Es1 <0,5	41 (33,3 %)	82 (66,7 %)	71 (57,7 %)	52 (42,3 %)	87 (70,7 %)	36 (29,3 %)
1.2 IgA-Pg1/IgA-Es1 0,5–1,0	83 (30,7 %)	187 (69,3 %)	169 (62,6 %)	101 (37,4 %)	189 (70,0 %)	81 (30,0 %)
1.3 IgA-Pg1/IgA-Es1 >1,0	26 (29,9 %)	61 (70,1 %)	48 (55,2 %)	39 (44,8 %)	57 (65,6 %)	30 (34,5 %)
χ² (p), df=2	0,36 (0,837)		1,87 (0,394)		0,77 (0,682)	
2.1 IgG-Pg1/IgG-Es1 <0,5	36 (27,1 %)	97 (72,9 %)	85 (63,9 %)	48 (36,1 %)	99 (74,4 %)	34 (25,6 %)
2.2 IgG-Pg1/IgG-Es1 0,5–1,0	97 (34,8 %)	182 (65,2 %)	164 (58,8 %)	115 (41,2 %)	189 (67,7 %)	90 (32,3 %)
2.3 IgG-Pg1/IgG-Es1 >1,0	17 (25,0 %)	51 (75,0 %)	39 (57,4 %)	29 (42,6 %)	45 (66,2 %)	23 (33,8 %)
χ² (p), df=2	3,93 (0,141)		1,22 (0,544)		2,28 (0,320)	
Антиидиотипические антитела/Antiidiotypic antibodies						
3.1 IgG-Pg2/IgG-Es2 <0,5	76 (38,2 %)	123 (61,8 %)	107 (53,8 %)	92 (46,2 %)	127 (63,8 %)	72 (36,2 %)
3.2 IgG-Pg2/IgG-Es2 0,5–1,0	39 (21,0 %)	147 (79,0 %)	116 (62,4 %)	70 (37,6 %)	141 (75,8 %)	45 (24,2 %)
3.3 IgG-Pg2/IgG-Es2 >1,0	35 (36,8 %)	60 (63,2 %)	65 (68,4 %)	30 (31,6 %)	65 (68,4 %)	30 (31,6 %)
χ² (p), df=2	14,9 %9 (<0,001)		6,4 %6 (0,040)		6,55 (0,038)	

Таким образом, состояние проканцерогенного гормонального дисбаланса у больных РМЖ может быть обусловлено отсутствием или слабо выраженным влиянием идиотипических и антиидиотипических антител к Es и Pg. Более того, при определённых условиях (IgG-Pg2/IgG-Es2 в интервале от 0,5 до 1,0) антиидиотипические антитела оказались ассоциированными с высоким содержанием Es в сыворотке крови у больных РМЖ. В этом случае возможна стимуляция канцерогенеза.

Заключение

Впервые обнаружено влияние антиидиотипических антител к Es и Pg на содержание этих гормонов в сыворотке крови здоровых женщин в постменопаузе. В частности, превалирование уровней IgG-Pg2 над уровнем IgG-Es2 оказалось ассоциированным с высокими значениями индивидуальных соотношений Pg/Es ($p < 0,001$) за счет высокого содержания Pg. У больных РМЖ искомые взаимосвязи были статистически слабо значимыми. При этом повышенные уровни Pg и

соотношения Pg/Es имели место при низких значениях IgG-Pg2/IgG-Es2 ($< 0,5$ ($p = 0,04$)).

Следует отметить, что любые рассуждения о гормональных механизмах участия антител к стероидным гормонам на данном этапе исследования следует считать преждевременными. Очевидно, что разные по специфичности, аффинности, изотипу и идиотипической принадлежности антитела могут выполнять разные, в том числе противоположные, функции. В частности, антиидиотипические антитела способны конкурировать с идиотипическими за связывание с гормонами или выступать в роли антигенов, стимулируя образование идиотипических антител, или взаимодействовать с мембранными рецепторами стероидных гормонов, оказывая внегеномное действие на пролиферацию клеток-мишеней, как было показано в экспериментах *in vitro* [16, 17]. В естественных условиях у человека все они присутствуют в сыворотке крови в разных соотношениях, и поэтому их результирующий гормональный эффект можно оценить только с помощью многофакторного анализа на больших выборках здоровых и онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia in 2017 (incidence and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
- Федотчева Т.А., Шимаховский Н.Л. Роль гестагенов и антигестагенов в регуляции пролиферативной активности клеток рака молочной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2005; 3: 3–11. [Fedotcheva T.A., Shimahovsky N.L. Role of gestagens and antigestagens in the regulation of proliferate activity of breast cancer cells. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2005; 3: 3–11. (in Russian)].
- Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. Nature. 2015; 523(7560): 313–7. doi: 10.1038/nature14583.
- Cavalieri E.L., Rogan E.G. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. Clinical and Translational Medicine 2016; 5: 12. doi: 10.1186/s40169-016-0088-3.
- Martin T.E., Henricks D.M., Hill J.R.Jr., Rawlings N.C. Active immunization of the cow against oestradiol-17β. J. Reprod. Fert. 1978 May; 53(1): 173–8.
- Kaushansky A., Bauminger S., Koch Y., Lindner H.R. Endocrine and reproductive repercussions of immunization against progesterone and oestradiol in female rats. Acta Endocrinol (Copenh). 1977 Apr; 84(4): 795–803.
- Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. Theriogenology. 1979; 12(3): 139–51. doi: 10.1016/0093-691X(79)90080-3.
- Bochskanl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. Steroid Biochem. 1989 Sep; 33(3): 349–55. doi: 10.1016/0022-4731(89)90323-3.
- Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. Nature. 1971; 231(5298): 118–9. doi: 10.1038/231118a0.
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(6): 28–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Y.A., Anosova T.P., Antonov A.V., Verzhbitskaja N.E. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(6): 28–34. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34.
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянюк М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Влияние антител к эстрадиолу и прогестерону на содержание этих гормонов в сыворотке крови у здоровых женщин и больных раком молочной железы. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(1): 26–34. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Effect of antibodies to estradiol and progesterone on the concentrations these hormones in serum of healthy women and breast cancer patients. Russian Journal of Immunology. 2017; 11(1): 26–34. (in Russian)].
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянюк М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела и антиантитела к стероидным гормонам и риск рака молочной железы. Медицинская иммунология. 2017; 19(5): 577–84. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A., Ragozhina S.E. Antibodies and anti-antibodies to steroid hormones, and breast cancer risk. Medical Immunology. 2017; 19(5): 577–84. (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-577-584.
- Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. Oncoimmunology. 2016; 5(2): e1074375-2. doi: 10.1080/2162402X.2015.1074375.
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костянюк М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. Российский иммунологический журнал. 2011; 5(1): 39–44. [Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kost'anko M.V. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. Russian Journal of Immunology. 2011; 5(1): 39–44. (in Russian)].
- Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013; 4(2): 627–35.
- Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. J Cell Biochem. 1997; 65(1): 53–66. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(199704)65:1<53::aid-jcb6>3.0.co;2-y.
- Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwart Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor-α 36 (ERα36). J Biol Chem. 2012; 287(10): 7169–81. doi: 10.1074/jbc.M111.292946.

Поступила/Received 08.05.2019
Принята в печать/Accepted 24.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). E-mail: ihe@list.ru. SPIN-код: 9536-8530. Author ID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии, Институт экологии человека, ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 3925-0185. Author ID (Scopus): 6506567994. Researcher ID (WOS): Q-5381-2016.

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

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

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, Институт экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6662-4616. Author ID (Scopus): 14052058500. ORCID: 0000-0001-5870-7584. Researcher ID (WOS): R-2781-2016.

Луценко Виктор Анатольевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Кемерово, Россия).

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; главный врач ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 6894-6419.

Костянюк Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии, Институт фундаментальных наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (г. Кемерово, Россия). SPIN-код: 5953-6554. Author ID (Scopus): 6507008191.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Глушков Андрей Николаевич: концепция научной работы, анализ данных, составление черновика рукописи.

Поленок Елена Геннадьевна: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Мун Стелла Андреевна: статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Магарилл Юрий Абрамович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Гордеева Людмила Александровна: анализ данных, критический пересмотр рукописи.

Луценко Виктор Анатольевич: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Колпинский Глеб Иванович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Костянюк Михаил Владимирович: иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Вафин Илгиз Ахматович: сбор, обработка и анализ клинического материала, критический пересмотр рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН (гос. задание № 0352-2019-0011).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Andrey N. Glushkov, MD, Professor, Head Researcher, Institute of Human Ecology of Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (Kemerovo, Russia). E-mail: ihe@list.ru. AuthorID (Scopus): 7006323832. Researcher ID (WOS): Q-5985-2016.

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

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

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

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

Viktor A. Lutsenko, MD, PhD, Chief Physician of Regional Clinical Oncology Dispensary (Kemerovo, Russia).

Gleb I. Kolpinskiy, MD, Professor of Department of Radiology and Radiotherapy with the Course of Oncology, Kemerovo State Medical University; Main Physician of Kemerovo Clinical Diagnostic Center (Kemerovo, Russia).

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

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

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey N. Glushkov: study design, data analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Elena G. Polenok: enzyme-linked immunosorbent assays, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Stella A. Mun: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Yuri A. Magarill: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Lyudmila A. Gordeeva: data analysis, critical review of the manuscript.

Viktor A. Lutsenko: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Gleb I. Kolpinskiy: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Mikhail V. Kostyanko: enzyme-linked immunosorbent assays, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Ilgiz A. Vafin: collection, processing and analysis of clinical data, critical review of the manuscript.

Funding

The work was carried out under project VI.59.1.1 Programs of basic scientific research of SB RAS (№ 0352-2019-0011).

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Для цитирования: Кит С.О., Максимов Р.А., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Карнауков Н.С., Непомнящая Е.М., Миндарь М.В., Ткачев С.Ю., Колесников Е.Н. Создание пациентоподобной модели рака пищевода на иммунодефицитных мышах. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 70–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75.

For citation: Kit S.O., Maksimov R.A., Goncharova A.S., Lukbanova E.A., Karnaukhov N.S., Nepomnyashchaya E.M., Mindar M.V., Tkachev S.Yu., Kolesnikov E.N. Creation of a patient-like model of esophageal cancer in immunodeficient mice. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 70–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75.

СОЗДАНИЕ ПАЦИЕНТОПОДОБНОЙ МОДЕЛИ РАКА ПИЩЕВОДА НА ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШАХ

С.О. Кит, Р.А. Максимов, А.С. Гончарова, Е.А. Лукбанова, Н.С. Карнауков, Е.М. Непомнящая, М.В. Миндарь, С.Ю. Ткачев, Е.Н. Колесников

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Аннотация

Введение. Для изучения противоопухолевого действия веществ *in vivo* требуется создание модели, отражающей основные характеристики заболевания человека. Такому требованию могут отвечать пациентоподобные ксенографты (Patient Derived Xenograft – PDX) на иммунодефицитных мышах. Пациентоподобные модели опухолей считаются наиболее прогрессивными по причине их способности сохранять после имплантации свои первоначальные свойства, характеризующиеся разнообразием на гистологическом и молекулярном уровне. **Целью исследования** явилось создание PDX-модели рака пищевода человека в шейном отделе пищевода иммунодефицитных мышей. **Материал и методы.** Для создания PDX-модели рака пищевода человека было использовано 11 самцов иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude массой 19–22 г. Фрагмент опухоли был взят от пациента с диагнозом инфильтративно-язвенного рака – умереннодифференцированной плоскоклеточной карциномы без ороговения. **Результаты.** В результате имплантации донорского фрагмента опухоли наблюдалось полное приживление материала у 6 (54,5 %) из 11 животных, что согласуется с литературными данными. По результатам морфологических исследований, пациентоподобный ксенографт является плоскоклеточной карциномой, что гистологически соответствует опухоли пациента.

Ключевые слова: рак пищевода, пациентоподобная модель, иммунодефицитные мыши, плоскоклеточная карцинома.

CREATION OF A PATIENT-LIKE MODEL OF ESOPHAGEAL CANCER IN IMMUNODEFICIENT MICE

S.O. Kit, R.A. Maksimov, A.S. Goncharova, E.A. Lukbanova, N.S. Karnaukhov, E.M. Nepomnyashchaya, M.V. Mindar, S.Yu. Tkachev, E.N. Kolesnikov

Rostov Research Cancer Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Rostov-on-Don, Russia

63, 14th Liniya Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Abstract

Introduction. To study the antitumor effect of substances *in vivo*, it is necessary to create a model that reflects the main characteristics of a human disease. Patient-like xenografts (Patient Derived Xenograft, PDX) on immunodeficient mice can meet this requirement. Patient-like tumor models are considered the most progressive because of their ability to maintain their initial properties, characterized by diversity at the histological and molecular level, after implantation. **The aim of the study** was to create a PDX model of human esophageal cancer in the cervical esophagus of immunodeficient mice. **Material and Methods.** To create a PDX-model of human esophageal cancer, 11 male Balb/c Nude immunodeficient mice weighing 19–22 g

were used. A tumor fragment was taken from a patient with a diagnosis of ulcerative cancer – a moderately differentiated squamous cell carcinoma without keratinization. **Results.** As a result of implantation of a donor tumor fragment, complete engraftment of the material was observed in 6 (54.5 %) out of 11 animals, which is consistent with published data. According with the results of morphological studies, a patient-like xenograft is a squamous cell carcinoma, which histologically corresponds to the patient's tumor.

Key words: esophageal cancer, patient-like model, immunodeficient mice, squamous cell carcinoma.

Введение

Среди всех онкологических заболеваний рак пищевода (РП) занимает 9-е место в мире и 7-е – в России, при этом смертность достигает 80 % [1, 2]. Причиной служат скрытое течение заболевания на ранних этапах, высокая вероятность развития отделенных метастазов, распространение в структуры средостения [3]. Рак пищевода выявляется зачастую уже на поздних стадиях, в результате чего хирургическое лечение может быть противопоказанным. Частота операционных осложнений может достигать 60 %, из них наиболее грозными являются кровотечения, повреждения внутренних органов и кровеносных сосудов, медиастинит, несостоятельность швов, эмпиема плевры [4]. Наиболее сложно поддается лечению шейный отдел пищевода ввиду близкого расположения жизненно важных органов и калечащего характера операций, поэтому при этой локализации РП наиболее предпочтительным методом является химиолучевая терапия [5].

В клинической практике применяется большое количество химиопрепаратов. Однако современные противоопухолевые препараты имеют ряд недостатков, в том числе узкий диапазон терапевтических доз. Химиопрепараты зачастую обладают тяжелыми побочными эффектами и вместе с этим чрезвычайно дороги. Подсчитано, что расходы на лечение одного пациента могут составлять до нескольких десятков тысяч долларов в месяц [6]. В связи с вышеперечисленным актуальным является поиск новых лекарственных средств, обладающих улучшенными свойствами по сравнению с уже используемыми в онкологии.

В мире проводятся доклинические исследования миллионов веществ с вероятным противоопухолевым действием, и лишь единицы из них внедряются в клиническую практику, пройдя все фазы испытаний в течение более 10 лет. Доклинические исследования каждой новой фармакологической субстанции включают этапы *in vitro* и *in vivo*. Для изучения противоопухолевого действия веществ *in vivo* требуется создание модели, максимально приближенной по своим характеристикам к человеческому заболеванию. Такому требованию могут отвечать ксенографты человеческих опухолей на иммунодефицитных мышах.

Наиболее распространенными моделями для испытания новых веществ являются подкожные ксенографты культур опухолевых клеток. Несмотря

на ряд их неоспоримых преимуществ, выявляются и существенные недостатки, такие как отсутствие естественного микроокружения, влияющего на онкогенез, а также однородный состав культуры клеток, что не соответствует реальной клинической картине. В итоге результаты исследований веществ на подкожных ксенографтах культуры клеток рака человека будут в определенной степени искаженными и могут различаться с результатами клинических исследований [7].

Более адекватной считается пациентоподобная модель (Patient Derived Xenograft – PDX), получаемая в результате ксенотрансплантации фрагмента опухоли человека иммунодефицитным мышам. Доклинические исследования на подобных тест-системах проводятся перед началом клинических испытаний фармакологических субстанций. Помимо этого PDX используются для реализации концепции персонализированной медицины, когда терапевтические подходы подбираются с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, основываясь на результатах предварительных испытаний на PDX-моделях [8].

Целью исследования явилось создание PDX-модели РП человека в шейном отделе пищевода иммунодефицитных мышей как наиболее проблемной зоне для лечения.

Материал и методы

Для создания PDX-модели рака пищевода человека было использовано 11 самцов иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude. Масса животных колебалась в пределах 19–22 г. Животные были получены из «SPF-вивария» ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Мыши содержались в SPF-виварии при температуре 22–24 °С и относительной влажности воздуха 60 % в искусственно вентилируемых клетках, по одному животному в клетке. Животных содержали в условиях свободного доступа к корму и воде, предварительно стерилизованных автоклавированием. Фрагмент опухоли был взят от пациента с диагнозом инфильтративно-язвенного рака (умереннодифференцированная плоскоклеточная карцинома без ороговения) в нижней трети пищевода с переходом на кардиальный отдел желудка.

Наркоз мышам делали при помощи ксилазина концентрацией 20 мг/мл и золетила концентрацией 22,57 мг/мл в дозе 1,13 мг на 20 г веса животного. Доступ к шейному отделу пищевода иммуноде-

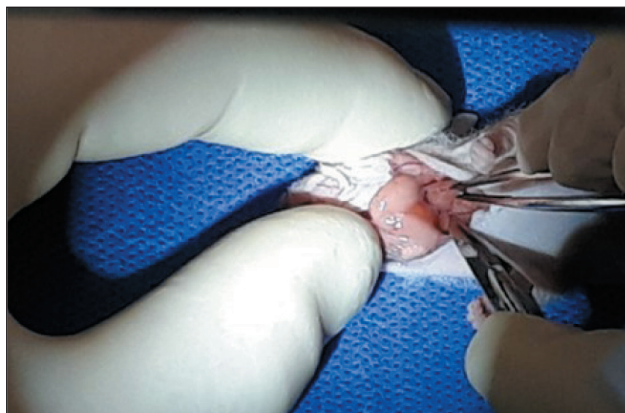


Рис. 1. Повреждение адвентициального и мышечного слоев стенки пищевода

Fig. 1. Damage to adventitial and muscular layers of the esophageal wall

фицитной мыши Balb/c Nude обеспечивали путем рассечения кожи на шее от основания правой ушной раковины вплоть до основания левой ушной раковины. Пищевод вместе с надлежащей трахеей выделяли от окружающих тканей тупым способом. При помощи скальпеля надсекали адвентициальный и мышечный слой стенки пищевода (рис. 1). Фрагмент опухоли пищевода человека подшивали к стенке шейного отдела пищевода в районе произведенного ранее повреждения (рис. 2). Кожный дефект ушивали лигатурой из неабсорбируемого полипропилена толщиной 4–0. Наблюдение за животными проводили в течение 30 сут. Эвтаназию мышей осуществляли в CO_2 -камере, после чего выполняли некропсию и отбор опухолевого материала для морфологического исследования.

Результаты

Фрагменты опухоли пищевода человека имплантировали 11 самцам мышей линии Balb/c Nude. Спустя 8 дней с момента посадки опухолевого материала у 9 из 11 животных наблюдалась четкая припухлость на вентральной стороне шеи, которая при пальпации имела плотную консистенцию. Еще через 5 дней у трех мышей стали появляться изъязвления в области имплантации опухолевого материала, из которых на следующий день наблюдался выход некротических масс, после чего объем предполагаемых опухолей визуально резко уменьшился. В дальнейшем было продолжено наблюдение за этими животными. По прошествии 7 дней после выхода некротических масс был отмечен рост опухолевой ткани, имеющей плотную консистенцию. В результате некропсии всех животных у 6 мышей были выявлены опухолевые образования беловато-розового цвета с четкими границами и плотной структурой (рис. 3). При морфологическом анализе опухоль идентифицировали как умеренно-дифференцированную плоскоклеточную карциному пищевода без ороговения, характеризующуюся

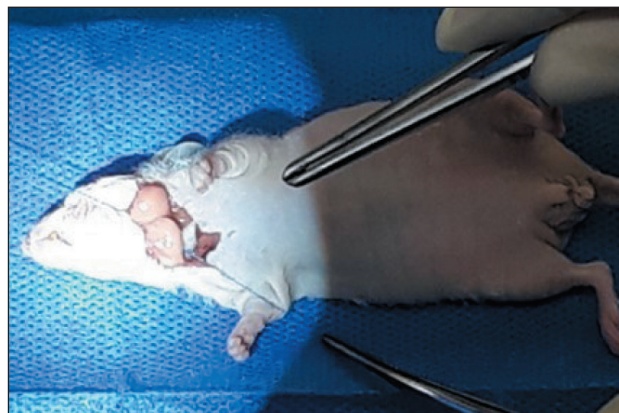


Рис. 2. Подшивание фрагмента опухоли пищевода человека к стенке шейного отдела пищевода иммунодефицитной мыши Balb/c Nude

Fig. 2. Sewing of a fragment of human esophageal tumor to the cervical esophagus wall in an immunodeficient Balb/c Nude mouse



Рис. 3. Некропсия иммунодефицитной мыши Balb/c Nude с развитой опухолью пищевода

Fig. 3. Necropsy of an immunodeficient Balb/c Nude mouse with developed esophageal tumor

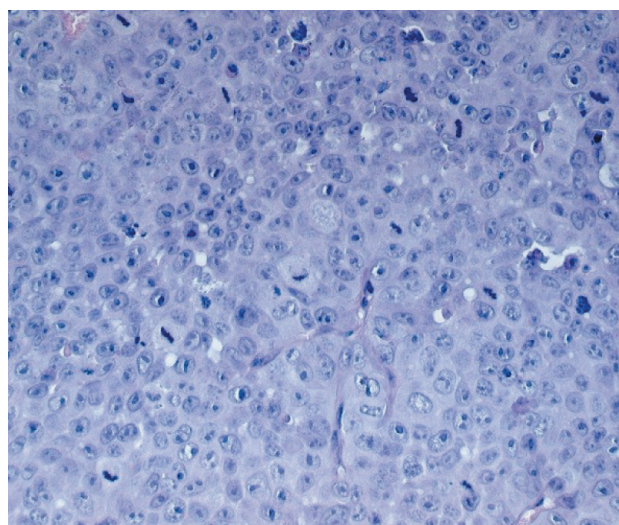


Рис. 4. Микрофото. Плоскоклеточная карцинома у иммунодефицитной мыши Balb/c Nude, $\times 40$

Fig. 4. Microphoto. Esophageal adenocarcinoma in an immunodeficient Balb/c Nude mouse, $\times 40$

наличием в отдельных клетках патологических митозов (рис. 4).

Обсуждение

Ортопические пациентоподобные модели, характеризующиеся гетерогенным клеточным составом и развивающиеся в естественном микроокружении, сохраняют гистологические, генетические и физиологические свойства донорской опухоли [8]. В результате эксперимента была получена PDX-модель рака пищевода человека на иммунодефицитных мышцах Balb/c Nude, которая по результатам морфологических исследований гистологически соответствует опухоли пациента, являясь плоскоклеточной карциномой.

В результате имплантации донорского фрагмента опухоли наблюдалось полное приживание материала у 6 из 11 животных, что составило 54,5 %. Это соответствует литературным данным, согласно которым процент успешной имплантации PDX иммунодефицитным мышам может варьировать от 10 до 50 % в зависимости от типа опухоли, сайта имплантации, особенностей пациента.

Пациентоподобные модели рака пищевода, как и другие тест-системы, имеют как преимущества, так и ряд недостатков. Первым необходимым условием для проведения исследований с использованием PDX является доступ исследовательских

лабораторий к донорским резецированным опухолям. Существенным недостатком является техническая сложность создания подобной модели, так как это требует наличия у исследователей навыков проведения наркотизации и микрохирургии лабораторных животных. Пациентоподобная модель имеет более низкую скорость роста по сравнению с подкожными ксенографтами опухолевых культур клеток и относительно низкие показатели приживления, что вносит существенные коррективы в планирование исследований [9]. Однако, несмотря на перечисленные недостатки, PDX-модели имеют существенные преимущества, благодаря которым они считаются перспективными в доклинических исследованиях новых фармакологических субстанций, изучении механизмов онкогенеза, тестировании используемых лекарственных средств для пациентов, проявляющих резистентность к общепринятым схемам терапии.

Заключение

В результате эксперимента были получены пациентоподобные модели плоскоклеточной карциномы человека на иммунодефицитных мышцах, сохранившие свои гистологические характеристики. При этом удалось добиться 54,5 % приживляемости опухолевого материала, что вполне согласуется с литературными данными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнян К.В., Кузнецов И.М., Фёдоров К.С., Тер-Ованесов М.Д., Шостка К.Г., Роман Л.Д., Мушников Н.А. Оценка функциональной операбельности, как предпосылка для профилактики осложнений после операций по поводу рака пищевода. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; 1(62): 42–48. [Arutyunyan K.V., Kuznetsov I.M., Fedorov K.S., Ter-Ovanesov M.D., Shostka K.G., Roman L.D., Mushnikov N.A. Assessment of functional operability as a key factor for the prevention of complications after esophageal cancer surgery. Preventive and clinical medicine. 2017; 1(62): 42–48. (in Russian)].
2. Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. Сибирский медицинский журнал. 2011; 4: 21–30. [Skvortsov M.B. Esophageal cancer: surgical treatment. Siberian Medical Journal. 2011; 4: 2130. (in Russian)].
3. Ильин И.А., Малькевич В.Т. Отдаленные результаты хирургического лечения рака пищевода при различных типах оперативных вмешательств. Онкологический журнал. 2016; 10(1(37)): 84–92. [Ilyin I.A., Malkevich V.T. Long-term results of esophageal cancer surgical treatment in different types of surgical procedures. Journal of Oncology. 2016; 10(1(37)): 84–92. (in Russian)].
4. Урсол Г.Н. Способы хирургического лечения рака пищевода. ScienceRise. 2015; 3(4(8)): 19–26. [Ursol G.N. Methods of surgical treatment of cancer of the esophagus. ScienceRise. 2015; 3(4(8)): 19–26. (in Russian)].
5. Гарин А.М., Базин И.С. Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2015; 2: 16–23. [Garin A.M., Bazin I.S. Drug therapy of gastrointestinal tumors. Effective Pharmacotherapy. 2015; 2: 16–23. (in Russian)].
6. Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии. Онкогематология. 2007; 3: 4–8. [Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Molecular-based choice of cytotoxic therapy for cancer. Oncohematology. 2007; 3: 4–8. (in Russian)].
7. Kelland L.R. «Of mice and men»: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. Eur J Cancer. 2004 Apr; 40(6): 827–36. doi: 10.1016/j.ejca.2003.11.028.
8. Lee N.P., Chan C.M., Tung L.N., Wang H.K., Law S. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018 Aug 29; 25(1): 66. doi: 10.1186/s12929-018-0468-7.
9. Кут О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Протасова Т.П., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А. Методы создания ортопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Современные проблемы науки и образования. 2019; 2: 96. [Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.Yu., Protasova T.P., Goncharova A.S., Lukbanova E.A. Methods of creation and application of orthotopic models of esophageal cancer in preclinical studies. Modern problems of science and education. 2019; 2: 96. (in Russian)].

Поступила/Received 31.05.2019

Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Сергей Олегович, младший научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). ORCID: 0000-0002-1566-8906.

Максимов Роман Алексеевич, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7394-9243. ORCID: 0000-0003-1278-2700.

Гончарова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая отделением «Испытательный лабораторный центр», ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7512-2039. ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Лукбанова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru. SPIN-код: 4078-4200. ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Карнаухов Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач-патологоанатом, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3100-0820. Author ID (Scopus): 57193122772. ORCID: 0000-0003-0889-2720.

Непомнящая Евгения Марковна, доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8930-9580. Author ID (Scopus): 6506793316.

Миндарь Мария Вадимовна, младший научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5148-0830.

Ткачев Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9959-4082. ORCID: 0000-0002-8436-7250.

Колесников Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8434-6494. ORCID: 0000-0002-8436-7250.

ВКЛАД ВТОРОВ

Кит Сергей Олегович: экспериментальное проектирование.

Максимов Роман Алексеевич: создание пациентоподобной модели рака пищевода.

Гончарова Анна Сергеевна: коррекция рукописи.

Лукбанова Екатерина Алексеевна: написание рукописи, создание пациентоподобной модели рака пищевода.

Карнаухов Николай Сергеевич: фотофиксация и макроскопический анализ опухолевого материала.

Непомнящая Евгения Марковна: морфологический анализ опухолевого материала.

Миндарь Мария Вадимовна: фотофиксация процесса имплантации опухолевого материала, обработка фотографий в графическом редакторе.

Ткачев Сергей Юрьевич: подбор литературы по теме работы.

Колесников Евгений Николаевич: подбор пациента-донора, предоставление опухолевого материала.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey O. Kit, Junior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-1566-8906.

Roman A. Maksimov, MD, Junior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1278-2700.

Anna S. Goncharova, PhD, Head of the Department of Testing Laboratory Center, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0676-0871.

Ekaterina A. Lukbanova, Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3036-6199.

Sergey N. Karnaukhov, MD, PhD, Head of Pathology Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 57193122772. ORCID: 0000-0003-0889-2720.

Evgenia M. Nepomnyashchaya, MD, Professor, Pathology Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6506793316.

Maria V. Mindar, Junior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Sergey Yu. Tkachev, Junior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8436-7250.

Evgeny N. Kolesnikov, MD, PhD, Head of Abdominal Oncology Department № 1, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-8436-7250.

AUTHOR CONTRIBUTION

Sergey O. Kit: experimental design.

Roman A. Maksimov: creation of a patient-like model of esophageal cancer.

Anna S. Goncharova: manuscript correction.

Ekaterina A. Lukbanova: manuscript writing, creation of a patient-like model of esophageal cancer.

Sergey N. Karnaukhov: photofixation and macroscopic analysis of tumor sample.

Evgenia M. Nepomnyashchaya: morphological analysis of tumor sample.

Maria V. Mindar: photofixation of the process of implantation of tumor sample, photo processing in a graphical editor.

Sergey Yu. Tkachev: data collection.

Evgeny N. Kolesnikov: selection of a patient donor, tumor sampling.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Лопатина К.А., Крылова С.Г., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Кулагина Д.А., Чуринов А.А., Фомина Т.И., Сысолятин С.В. Новый анальгетик на основе гексаазаизовюрцитана: возможность использования в онкологической практике. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81.
For citation: Lopatina K.A., Krylova S.G., Safonova E.A., Zueva E.P., Kulagina D.A., Churin A.A., Fomina T.I., Sysolyatin S.V. A new analgesic agent based on hexaazaisowurcitan: feasibility of using in managing patients with cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81.

НОВЫЙ АНАЛЬГЕТИК НА ОСНОВЕ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.А. Лопатина¹, С.Г. Крылова¹, Е.А. Сафонова¹, Е.П. Зуева¹, Д.А. Кулагина²,
А.А. Чуринов¹, Т.И. Фомина¹, С.В. Сысолятин²

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины
имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3. E-mail: k.lopatina@pharmso.ru¹
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем
химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук», г. Бийск, Россия²
Россия, 659322, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1²

Аннотация

Цель исследования – изучение гастротоксического и ulcerогенного эффектов длительного курсового введения недавно синтезированного соединения из ряда гексаазаизовюрцитана (тиовюрцин) крысам, а также оценка его влияния на перевиваемую опухоль у мышей. **Материал и методы.** Мышам перевивали карциному легких Льюиса, назначали тиовюрцин длительным курсом совместно с циклофосфаном. В терминальной стадии развития опухоли измеряли массу первичного узла, количество и площадь метастазов в легких мышей. **Результаты.** Тиовюрцин в терапевтических дозировках 50 и 100 мг/кг курсом 19 дней потенцировал действие циклофосфана в отношении торможения диссеминации опухоли и оказывал прямое противоопухолевое действие у мышей с карциномой легких Льюиса. Тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг курсом 90 дней у крыс не вызывал ulcerогенного действия. **Заключение.** Отсутствие стимулирующего влияния на опухолевый рост в экспериментах на животных и интактность в отношении слизистой оболочки желудка при хроническом назначении тиовюрцина позволяют рекомендовать данный инновационный анальгетик для клинического изучения в качестве средства сопутствующей анальгезии у онкобольных на разных этапах.

Ключевые слова: анальгезия, опухоль, тиовюрцин, гексаазаизовюрцитан, карцинома легких Льюиса.

A NEW ANALGESIC AGENT BASED ON HEXAAZAISOWURZITAN: FEASIBILITY OF USING IN MANAGING PATIENTS WITH CANCER

K.A. Lopatina¹, S.G. Krylova¹, E.A. Safonova¹, E.P. Zueva¹, D.A. Kulagina²,
A.A. Churin¹, T.I. Fomina¹, S.V. Sysolyatin²

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
3, Lenina ave., 634028, Tomsk, Russia. E-mail: k.lopatina@pharmso.ru¹
Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences²
1, Socialisticheskaya str., 1659322, Biysk, Russia²

Abstract

Purpose: to study gastrototoxic and ulcerogenic effects of a long-term administration of a newly synthesized compound from the hexaazaisowurtzitan (thiowurtzine) series in rats, as well as to assess its effect on the transplantable tumor in mice. **Material and Methods.** Lewis lung carcinoma was transplanted into mice, and thiowurtzine was prescribed for a long course together with cyclophosphamide. In the terminal stage of tumor development the mass of the primary node, the number and area of metastases in the lungs of mice were measured. Histological sections of the stomach were studied in rats after a 90-day administration of thiowurtzine. **Results.** Thiowurtzine at therapeutic dosages of 50 and 100 mg/kg for a course of 19 days potentiated the effect of cyclophosphamide to inhibit tumor dissemination and exerted a direct antitumor effect in mice with Lewis lung carcinoma. A dose of 1000 mg/kg for 90 days did not cause ulcerogenic action of thiowurtzine. **Conclusion.** The absence of a stimulating effect on tumor growth in animal experiments and intactness in relation to the gastric mucosa during chronic administration of thiowurtzine allow us to recommend this innovative analgesic for clinical study as a concomitant analgesia in cancer patients.

Key words: analgesia, tumor, thiowurtzine, hexaazaisowurtzitan, Lewis lung carcinoma.

Введение

В России около 2 млн пациентов живут с диагнозом «злокачественная опухоль» 5 лет и более. Значительное число из них испытывают боль разной интенсивности – от слабой до нестерпимой. Боль возникает, с одной стороны, в результате прорастания опухоли и сдавления опухолевыми массами прилежащих тканей, которые чувствительны к механическим воздействиям, либо периферических и центральных структур нервной системы, а с другой стороны, опухоль сама выделяет множество аллогенов. Важно, что боль при онкологическом заболевании не имеет биологической целесообразности, она не выполняет защитной функции. Напротив, длительно существующая боль способствует формированию извращенного патологического восприятия болевых импульсов, что ведет к нарушениям функций органов и систем в организме больного. Кроме того, и само противоопухолевое лечение может становиться причиной боли. В онкологии боль проявляется в виде хронического болевого синдрома, с которым связано развитие депрессивных расстройств, суицидальных намерений и действий, страха и агрессивных реакций [1, 2]. Мультимодальный подход к анальгезии предполагает одновременное назначение препаратов, обладающих различными механизмами воздействия. Первую линию препаратов анальгетиков в онкопрактике представляют ненаркотические анальгетики, которые дают удовлетворительный уровень обезболивания, однако имеют ряд ограничений, особенно в отношении приема длительными курсами. Нестероидные анальгетики в той или иной степени выраженности обладают токсическим влиянием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [3]. Наркотические анальгетики обладают мощным эффектом против болей средней и высокой интенсивности, однако оборот таких средств ограничен ввиду развития на фоне их применения физиологической и психической зависи-

мости. Проблема обезболивания у онкологических пациентов существует в том числе и по причине сложностей с правилами адекватного определения показаний и назначения опиоидов [4].

Актуальной задачей современной фармакологии остается поиск новых средств анальгезии у онкологических больных на разных этапах лечения. В ИПХЭТ СО РАН синтезированы молекулы – перспективные кандидаты на анальгетическое средство на основе нового фармакофора – производных гексаазаизовюрцитана 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (тиовюрцин). На модели острой висцеральной боли «уксусные корчи» и в тесте термического раздражения «горячая пластина» тиовюрцин проявлял выраженную анальгетическую активность [5, 6].

Целью исследования явилось изучение ulcerогенного эффекта длительного курсового введения тиовюрцина крысам, а также оценка его влияния на рост, метастазирование перевиваемой карциномы легких Льюиса и эффективность цитостатической терапии у мышей.

Материал и методы

Исследование выполнено на половозрелых крысах обоих полов стока SD (массой 200–360 г, 10–12 нед) и мышках-самках линии C57Bl/6 (массой 22–28 г, 7–8 нед). Животные аутобредные, конвенциональные, 1 категории, получены из отдела экспериментального биомоделирования НИИ Фирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИ Фирм им. Е.Д. Гольдберга (протокол IACUC) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; Приказу МЗ РФ № 199н, от 1.08.2016.

Тиовюрцин – полиазотистое полициклическое соединение каркасного строения 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-

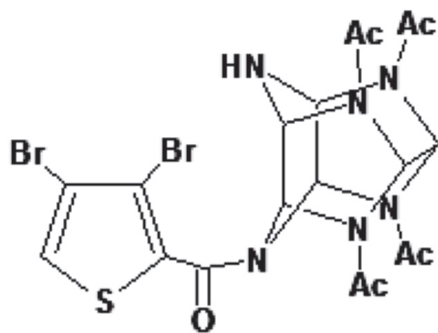


Рис. 1. Химическая формула тиовюрцина
Fig. 1. Chemical formula of thioiwurtzine

тетраацетил-2,4,6,8,10,12гексааза-тетрацикло-[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан – бесцветный кристаллический продукт с содержанием основного вещества 99,0 % и единичной примеси не более 0,2 %, синтезирован и предоставлен для исследования ИПХЭТ СО РАН (рис. 1). Для лечения животных порошок растворяли в воде очищенной с добавлением Твин 80.

Хроническая гастротоксичность

В «хроническом» эксперименте каждой крысе внутрижелудочно вводили тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг на протяжении 90 дней. Контрольные животные получали растворитель (вода + Твин 80) в эквивалентном объеме. Первая группа животных (5 самок и 5 самцов) подвергнута эвтаназии через 45 дней введения, вторая (5 самок и 5 самцов) – через 90 дней, остальные (5 самок и 5 самцов) – через 30 дней после отмены препарата.

Коллекция органов для гистологического анализа производилась сразу после некропсии животных. У каждого вскрытого животного взяты образцы ткани желудка и зафиксированы в 10 % нейтральном забуференном формалине. Фиксированные ткани обезжировали, пропитывали парафином и заливали в парафиновые блоки; с помощью микротомы изготавливали тонкие серийные (не более 5 мкм) срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили исследование срезов с помощью световой микроскопии с оценкой и описанием состояния исследуемых тканей [7].

Влияние тиовюрцина на рост и метастазирование опухоли

Трансплантацию карциномы легких Льюиса проводили гомогенатом опухолевой ткани в стерильном физиологическом растворе внутримышечно по 5×10^6 опухолевых клеток в объеме 0,1 мл. Проведено 2 серии экспериментов. В 1-й серии тиовюрцин назначался в дозе 100 мг/кг в режиме монотерапии со 2 по 21-е сут развития опухоли ежедневно внутрижелудочно через зонд, а также в сочетании с циклофосфаном (ОАО «Биохимик», г. Саранск, Россия), который вводили в дозе 125 мг/кг внутривенно однократно на 11-е сут развития опухоли. Во 2-й серии тиовюрцин мышам

вводили в дозах 50 и 100 мг/кг в режиме монотерапии со 2 по 21-е сут развития опухоли ежедневно внутрижелудочно через зонд. Контрольные животные получали растворитель (вода + Твин 80) в эквивалентном объеме. По окончании экспериментов у мышей определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и площадь метастазов в легких, вычисляли процент торможения роста опухоли и частоту метастазирования [7]. Эвтаназия животных производилась в соответствии с требованиями GLP, своевременно по окончании экспериментов с использованием CO_2 -наркоза.

Для представления вариабельности данных по каждому из показателей были рассчитаны элементы описательной статистики – средние арифметические значения и стандартные ошибки среднего. Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

В 1-й серии экспериментов на мышах с перивитой карциномой легких Льюис было показано, что тиовюрцин в дозе 100 мг/кг при курсовом назначении со 2 по 21-е сут развития опухоли приводил к снижению площади метастатического поражения в 3,2 раза, не изменяя количества метастазов в легких по сравнению с контрольными показателями. Масса опухоли после лечения тиовюрцином достоверно снижалась относительно контроля, торможение роста опухоли при этом составило 24 % (табл. 1). Если тиовюрцин назначали совместно с циклофосфаном, то наблюдалось потенцирование антиметастатического действия цитостатика: количество метастазов в группе животных, получавших циклофосфаном в сочетании с тиовюрцином, достоверно уменьшалось – в 12,8 ($p \leq 0,01$) раза относительно группы «Циклофосфан».

Подтверждение ингибирующего влияния тиовюрцина на развитие метастатического процесса получено во 2-й серии экспериментов при его введении в дозах 100 и 50 мг/кг (терапевтические дозы на моделях анальгезии). Тиовюрцин в дозе 50 мг/кг снижал количество и площадь метастазов у мышей в 2,3 и 1,7 раза соответственно по сравнению с контролем. Тиовюрцин в дозе 100 мг/кг также тормозил метастазирование у животных с опухолью: количество метастазов в этой группе животных уменьшалось относительно контроля в 1,6 раза. Массы первичной опухоли у животных в сравниваемых группах не имели значимых различий (табл. 2).

Обязательным этапом разработки анальгетиков является изучение сопутствующих и нежелательных явлений. Местнораздражающее действие препарата изучено при исследовании желудка крыс, получавших препарат в дозе, десятикратно

Таблица 1/Table 1

Влияние тиовюрцина на развитие карциномы легких Льюис у мышей в дозе 100 мг/кг и эффективность циклофосфана

The effect of thiowurtzine 100 mg/kg on the development of Lewis lung carcinoma in C57Bl/6 mice and the effectiveness of cyclophosphamide

Группа животных/ Group of animals	Масса опухоли, г/ Tumor mass (g)	Количество метастазов/ Number of metastases	Площадь метастазов, мм ² / Size of metastases (mm ²)
1. Контроль (n=10)/Control (n=10)	3,30 ± 0,91	17,40 ± 6,10	13,07 ± 13,68
2. Циклофосфан (n=11)/ Cyclophosphamide (n=11)	1,63 ± 0,90 p ₁₋₂ ≤ 0,01	2,55 ± 2,46 p ₁₋₂ ≤ 0,01	0,15 ± 0,32
3. Тиовюрцин 100 мг/кг (n=11)/ Thiowurtzine 100 mg/kg (n=11)	2,52 ± 1,02 p ₁₋₃ ≤ 0,05	11,45 ± 8,70	4,03 ± 3,23 p ₁₋₃ ≤ 0,05
4. Тиовюрцин 100 мг/кг + ЦФ (n=10)/ Thiowurtzine 100 mg/kg + CF (n=10)	1,03 ± 0,58	0,20 ± 0,63 p ₂₋₄ ≤ 0,01	0,20 ± 0,00

Примечание: ЦФ – циклофосфан, перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.

Note: CF – cyclophosphamide, number of compared groups is given before the p-value.

Таблица 2/Table 2

Влияние тиовюрцина на развитие карциномы легких Льюис у мышей C57Bl/6 в дозе 50 и 100 мг/кг
The effect of thiowurtzine 50 & 100 mg/kg on the development of Lewis lung carcinoma in C57Bl/6 mice

Группа животных/ Group of animals	Масса опухоли, г/ Tumor mass (g)	Количество метастазов/ Number of metastases	Площадь метастазов, мм ² / Size of metastases (mm ²)
1. Контроль (n=9)/Control (n=9)	7,13 ± 0,96	45,33 ± 17,24	60,96 ± 22,21
2. Тиовюрцин 50 мг/кг (n=10)/ Thiowurtzine 50 mg/kg (n=10)	7,16 ± 0,86	19,9 ± 10,27 p ₁₋₂ ≤ 0,01	36,07 ± 20,21 p ₁₋₂ ≤ 0,05
3. Тиовюрцин 100 мг/кг (n=9)/ Thiowurtzine 100 mg/kg (n=9)	7,25 ± 0,64	29,00 ± 10,9 p ₁₋₃ ≤ 0,01	40,77 ± 24,75

Примечание: перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.

Note: number of compared groups is given before the p-value.

превышающей терапевтическую – 1000 мг/кг в течение 90 дней. Макроскопический осмотр слизистой оболочки желудка на вскрытии не выявил явлений гиперемии и нарушения целостности слизистой оболочки. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов желудка, окрашенных гематоксилином и эозином, обнаружено, что кровеносные сосуды слизистой и подслизистой оболочек не расширены, не полнокровны, покровно-ямочный эпителий сохраняет целостность; фундальные и пилорические железы не изменены; главные, обкладочные и слизистые клетки имеют обычное строение. Отсутствие ulcerогенного действия тиовюрцина в эксперименте является его значимым преимуществом среди анальгетиков неопиоидной природы.

Одним из современных подходов к лечению боли различной этиологии является использование высокоселективных агентов, способных специфично блокировать рецепторы, которые непосредственно воспринимают болевые стимулы и/или медиаторы воспаления. Некоторые вещества одновременно действуют на несколько биомолекул, связанных с анальгетическим эффектом, а также на другие фармакологически актуальные мишени. Обезболивающее действие тиовюрцина реализуется на различных уровнях проведения

и модуляции ноцицептивной активности с вовлечением системы супрасегментарных и периферических нейрофизиологических механизмов благодаря полимодальному действию [6], что позволяет прогнозировать его перспективность в качестве средства, купирующего боли средней и высокой интенсивности различного генеза, в том числе и при онкопатологии.

Закключение

Тиовюрцин в терапевтическом интервале доз 50 и 100 мг/кг курсом 19 дней потенцировал действие циклофосфана в отношении торможения диссеминации экспериментальной опухоли и оказывал прямое противоопухолевое действие у мышей с карциномой легких Льюиса. Тиовюрцин в дозе 1000 мг/кг курсом 90 дней у крыс не вызывал ulcerогенного действия. Авторы считают, что отсутствие стимулирующего влияния на опухолевый рост в экспериментах на животных, интактность в отношении слизистой оболочки желудка при хроническом назначении и мультимодальность анальгетического действия тиовюрцина позволяют рекомендовать данный инновационный препарат для клинического изучения в качестве средства анальгезии у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абузарова Г.Р. Боль в онкологии: грани проблемы. Медицинский совет. 2018; 19: 97–100. [Abuzarova G.R. Cancer pain: facets of a problem. Medical Council. 2018; 19: 97–100. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
2. Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии. Справочник поликлинического врача. 2014; 10: 53–56. [Paravina E.V. Pain medications in oncology. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–56. (in Russian)].
3. Пахомова И.Г., Кучмин А.Н., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности. Русский медицинский журнал. 2017; 21: 1537–1542. [Pakhomova I.G., Kuchmin A.N., Pavlova E.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain: consensus of efficacy and safety. Russian Medical Journal. 2017; 21: 1537–1542. (in Russian)].
4. Каминская И.А., Тюренков И.Н. Административно-организационные аспекты функционирования системы доступности наркотических и психотропных лекарственных препаратов для нуждающихся в них больных. Фармация и фармакология. 2016; 6(4): 72–83. [Kaminskaya I.A., Tyurenkov I.N. Administrative and organizational aspects of functioning of the system of availability narcotic and psychotropic medicinal preparations for patients who need them. Pharmacy & Pharmacology. 2016; 6(4): 72–83. (in Russian)]. doi: 10.19163/2307-9266-2016-72-83
5. Жданов В.В., Дыгай А.М., Лопатина К.С., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Малихин В.В., Сысолятин С.В., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Калашников А.И., Рыбалкина О.Ю., Ворожцов А.Б., Жуков А.С. 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазат етрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения. Патент №2565766 РФ, МПК C07D 487/22, A61P 29/00 № 2014146024/04; Заявл. 17.11.2014. Оpubл. 20.10.2015, Бюл. № 29. [Zhdanov V.V., Dygay A.M., Lopatina K.S., Zueva E.P., Razina T.G., Malykhin V.V., Sysolyatin S.V., Amosova E.N., Krylova S.G., Kalashnikov A.I., Rybalkina O.Yu., Vorozhtsov A.B., Zhukov A.S. 4-(3,4-dibromothiophene carbonyl)-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane as analgesic agent and method for production thereof. Patent № 2565766 of the Russian Federation, IPC C07D 487/22, A61P 29/00 № 2014146024/04; Declared 17 Nov 2014. Publ. 20.10.2015, Bull. No 29. (in Russian)].
6. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Зуева Е.П., Суслов Н.И., Амосова Е.Н., Разина Т.Г., Лопатина К.А., Рыбалкина О.Ю., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Сысолятин С.В., Кулагина Д.А., Жданов В.В. Анальгетическая активность производных гексаазаизовюрцитана. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 10(166): 451–456. [Krylova S.G., Povyatieva T.N., Zueva E.P., Suslov N.I., Amosova E.N., Razina T.G., Lopatina K.A., Rybalkina O.Yu., Nesterova Yu.V., Afanasyeva O.G., Kiseleva E.A., Sysolyatin S.V., Kulagina D.A., Zhdanov V.V. Analgesic activity of hexaazaisowurtzitan derivatives. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018; 10(166): 451–456. (in Russian)].
7. Хабриев Р.В. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с. [Khabriev R.U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian)].
8. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1990. 352 с. [Lakin G.F. Biometry. Moscow, 1990. 352 p. (in Russian)].

Поступила/Received 12.02.2019
Принята в печать/Accepted 27.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лопатина Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7720-8149. AuthorID (РИНЦ): 708941. Researcher ID (WOS): N-4500-2015. ORCID: 0000-0003-4445-4859.

Крылова Светлана Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6314-452. AuthorID (РИНЦ): 142191. Researcher ID (WOS): C-8023-2017. ORCID: 0000-0003-0249-1395.

Сафонова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8142-6889. AuthorID (РИНЦ): 770694. Researcher ID (WOS): P-3174-2015. ORCID: 0000-0002-0685-4192.

Зуева Елена Петровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией онкофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1759-3504. AuthorID (РИНЦ): 142188. Researcher ID (WOS): C-6719-2017. ORCID: 0000-0002-6480-6770.

Кулагина Дарья Александровна, научный сотрудник лаборатории медицинской химии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Бийск, Россия). SPIN-код: 2632-9076. AuthorID (РИНЦ): 919625. Researcher ID (WOS): Q-2359-2017.

Чурин Алексей Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8730-7188. AuthorID (РИНЦ): 115822. Researcher ID (WOS): J-3206-2017. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

Фомина Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код 8589-8253. Researcher ID (WOS): J-3824-2017. AuthorID (РИНЦ): 159998. ORCID: 0000-0002-9863-9464.

Сысолятин Сергей Викторович, доктор химических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией медицинской химии, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Бийск, Россия). SPIN-код: 7568-5566. AuthorID (РИНЦ): 180624. ORCID: 0000-0002-1405-171X. Researcher ID (WOS): H-9688-2014.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лопатина Ксения Александровна: разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи.

Крылова Светлана Геннадьевна: сбор и интерпретация данных, написание рукописи, критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Сафонова Елена Андреевна: статистическая обработка данных.

Зуева Елена Петровна: составление черновика рукописи, критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Кулагина Дарья Александровна: статистическая обработка данных.

Чурин Алексей Александрович: сбор и интерпретация данных.

Фомина Татьяна Ивановна: сбор и интерпретация данных.

Сысолятин Сергей Викторович: критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме № 0550-2019-0013 «Поиск и разработка лекарственных средств природного и синтетического происхождения, в том числе на основе геномных, постгеномных, био- и нанотехнологий» при финансовой поддержке ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», госконтракт от 15 августа 2017 г. № 14.N08.11.0179 «Доклинические исследования лекарственного средства на основе производных гексаазаизовюрцитана для терапии болевого синдрома различной этиологии».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Lopatina, PhD, Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-4500-2015. ORCID: 0000-0003-4445-4859.

Svetlana G. Krylova, DSc, Principal Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8023-2017. ORCID: 0000-0003-0249-1395.

Elena A. Safonova, PhD, Researcher, Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-3174-2015. ORCID: 0000-0002-0685-4192.

Elena P. Zueva, Professor, Head of Laboratory of Oncologic Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-6719-2017. ORCID: 0000-0002-6480-6770.

Daria A. Kulagina, Researcher, Medical Chemistry Department, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Biysk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-2359-2017.

Alexey A. Churin, DSc, Head of Drug Toxicology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3206-2017. ORCID: 0000-0002-6088-7286.

Tatiana I. Fomina, PhD, Senior Researcher, Drug Toxicology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-3824-2017. ORCID: 0000-0002-9863-9464.

Sergey V. Sysolyatin, DSc, Director of Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Biysk, Russia). ORCID: 0000-0002-1405-171X. Researcher ID (WOS): H-9688-2014.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ksenia A. Lopatina: study conception and design, writing of the manuscript.

Svetlana G. Krylova: data collection and interpretation, writing of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Elena A. Safonova: data analysis.

Elena P. Zueva: drafting of the manuscript, critical revision for important intellectual content.

Daria A. Kulagina: data analysis.

Alexey A. Churin: data collection and interpretation.

Tatiana I. Fomina: data collection and interpretation.

Sergey V. Sysolyatin: critical revision for important intellectual content.

Funding

The study was carried out within the framework of the State Assignment № 0550-2019-0013 «Search and development of medicines of natural and synthetic origin, including those on the basis of genomic, postgenomic, bio- and nanotechnologies» with financial support from the Federal Target Program «Development of the pharmaceutical and medical industries of the Russian Federation» for the period until 2020 and beyond», state contract of August 15, 2017 No. 14.N08.11.0179 «Preclinical studies of a medicinal product based on hexaazaisowurtzitane derivatives for the treatment of pain of various etiologies».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Бакина О.В., Сваровская Н.В., Миллер А.А., Ложкомоев А.С., Августинovich А.В., Добродеев А.Ю., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г. Синергетический эффект противоопухолевой активности доксорубина и бикомпонентных наноструктур на основе оксида алюминия. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-82-89.

For citation: Bakina O.V., Svarovskaya N.V., Miller A.A., Lozhkomoiev A.S., Avgustinovich A.V., Dobrodeev A. Yu., Spirina L. V., Afanasyev S. G. Synergistic effect of antitumor activity of doxorubicin and bicomponent nanostructures based on aluminum oxide. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-82-89.

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ДОКСОРУБИЦИНА И БИКОМПОНЕНТНЫХ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

О.В. Бакина¹, Н.В. Сваровская¹, А.А. Миллер¹, А.С. Ложкомоев¹,
А.В. Августинovich², А.Ю. Добродеев², Л.В. Спирина², С.Г. Афанасьев²

Институт физики прочности и материаловедения, Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4.

E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Введение. Высокотехнологичные методы синтеза наночастиц позволяют контролировать их морфологию и физико-химические свойства уже на этапе синтеза. Мезопористые наноструктуры на основе оксида алюминия обладают низкой токсичностью, биосовместимостью, они рекомендованы ассоциацией FDA для биомедицинских приложений. Благодаря положительному дзета-потенциалу и низкой растворимости в воде оксид алюминия способен вызывать ингибирование роста опухоли и апоптоз клеток вследствие ионного дисбаланса в микроокружении опухоли. При совместном применении нетоксичных наноструктур со стандартными химиотерапевтическими препаратами наблюдается синергетический эффект, что позволяет снизить концентрацию цитостатика и уменьшить побочные эффекты. **Цель исследования** – синтезировать наноструктуры с различным поверхностным потенциалом и провести исследование цитотоксичности синтезированных наноструктур в чистом виде и совместно с доксорубицином. **Материал и методы.** Наноструктуры на основе оксида алюминия были получены путем взаимодействия нанопорошков с водой. Морфология наноструктур была охарактеризована при помощи электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа. Фазовый состав был исследован методом рентгенофазового анализа. Влияние на клетки синтезированных наноструктур было оценено при помощи МТТ-теста. **Результаты.** Сравнительный анализ показал, что полученные наноструктуры AlOON обладают низкой токсичностью и могут быть использованы в качестве носителя для доксорубина. **Заключение.** Совместное применение доксорубина с наноструктурами AlOON и ZnO-AlOON приводит к повышению повреждающего действия цитостатика на опухолевые клетки линии Neuro-2a.

Ключевые слова: наноструктуры, токсичность, противоопухолевая активность, химиотерапевтические препараты.

SYNERGISTIC EFFECT OF ANTITUMOR ACTIVITY OF DOXORUBICIN AND BICOMPONENT NANOSTRUCTURES BASED ON ALUMINUM OXIDE

O.V. Bakina¹, N.V. Svarovskaya¹, A.A. Miller¹, A.S. Lozhkomoev¹,
A.V. Avgustinovich², A.Yu. Dobrodeev², L.V. Spirina², S.G. Afanasyev²

Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian, Tomsk, Russia¹

2/4, Akademicheskyy pr., 634055, Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia²

Abstract

Introduction. There are high-tech methods of nanoparticle production with controlled morphology and physical and chemical properties. Alumina-based mesoporous nanostructures have low toxicity and biocompatibility. FDI recommends alumina for biomedical application. Alumina inhibits the grow of cancer due to positive zeta-potential and low solubility in water. We observed the synergistic effect of joint application of doxorubicin and nanostructures. This approach reduces drug concentration and its toxicity. **Purpose:** to synthesize nanostructures with different surface potentials and to study toxicity of these nanostructures alone and in combination with doxorubicin. **Material and Methods.** The alumina-based nanostructures were obtained by the hydrolysis of nanopowder. The morphology of nanostructures was investigated by transmission electron microscopy with an integrated system of energy dispersive analysis. The phase composition of the particles was determined by X-ray diffraction. The effect of the synthesized nanostructures on the viability of cell lines was determined using the MTT test. **Results.** The synthesized nanostructures have a low toxicity and can be used as an adjuvant for doxorubicin. **Conclusion.** The combined use of doxorubicin and bicomponent nanostructures leads to an increase in the damaging effect of doxorubicin on Neuro-2a cells.

Key words: nanostructures, toxicity, anticancer activity, chemotherapy.

Введение

Развитие современных методов синтеза позволяет получать наночастицы и наноструктуры с контролируемой морфологией и физико-химическими свойствами для биомедицины и биоинженерии. Многие биосовместимые наночастицы уже используются при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. FDA одобрила несколько технологий получения лекарственных препаратов на основе наночастиц золота для диагностических и терапевтических целей [1]. Наночастицы серебра демонстрируют выраженный цитотоксический эффект, основанный на гибели клеток опухоли через апоптоз и активацию аутофагии [2]. Применение наночастиц платины, палладия, меди, селена, кремния, углерода в качестве противоопухолевых агентов также продемонстрировано в экспериментах *in vivo* [3]. Перспективным является подход, основанный на применении наночастиц и наноструктур с низкой токсичностью, которые усиливают канцероцидный эффект стандартных химиопрепаратов [4] с известными побочными эффектами в виде кардио- и нефротоксичности [5, 6]. Недавнее исследование [7] показало, что наночастицы хитозана, импрегнированные доксорубицином, заметно ингибировали рост опухоли у мышей по сравнению с воздействием свободного доксорубицина. Композитные наночастицы, со-

стоящие из мезопористого оксида кремния, функционализированного доксорубицином, благодаря усиленному эндоцитозу, вызванному химической природой носителя, показали высокую противоопухолевую активность по сравнению с чистым доксорубицином [8]. При изучении совместного действия даунорубицина и нанопроволок ZnO [9] продемонстрирована лучшая дозозависимая токсичность в отношении опухолевых клеточных линий по сравнению с отдельными компонентами.

Мезопористые наноструктуры на основе оксида алюминия находят широкое применение в биомедицине благодаря термической и химической стабильности, развитой поверхности, биосовместимости и низкой токсичности [10]. Благодаря положительному дзета-потенциалу и низкой растворимости в воде оксид алюминия способен вызывать ингибирование роста опухоли и апоптоз клеток вследствие ионного дисбаланса в микроокружении опухоли [11]. Ожидается, что при совместном применении с химиотерапевтическим препаратом эти нетоксичные наноструктуры будут способны усиливать действие стандартных лекарственных средств на опухолевые клетки.

Цель исследования – синтезировать наноструктуры AlOOH и композитные бикомпонентные наноструктуры AlOOH-ZnO с различным поверхностным потенциалом и провести исследование

Таблица 1/ Table 1

Условия получения объектов исследования
Conditions for obtaining research objects

Образец/ Sample	Метод синтеза/ Synthesis method	Прекурсор/ Precursor	Условия синтеза/ Synthesis conditions	Обработка после синтеза/ Post-synthesis processing
Нанопорошок Al/ Nanopowder Al	Электрический взрыв проводников/ Electrical explosion of conductors	Проволока из алюминия, диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, содержание металла не менее 98,0–99,0 мас. %/ Aluminium wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, metal: not less than 98.0–99.0 mass%	Емкость накопителя энергии 2,8 мкФ, зарядное напряжение 26 кВ/ Energy storage capacity: 2.8 µF, charging voltage 26 kV	Пассивация методом медленного напуска воздуха/ Slow air passivation
Нанопорошок Al-Zn/ Nanopowder Al-Zn	Совместный электрический взрыв проводников/ Joint electrical explosion of conductors	Проволока из алюминия: диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, чистота не менее 98,0–99,0 мас. %/ Aluminium wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, frequency: not less than 98.0–99.0 mass% Проволока из цинка: диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, чистота не менее 98,0–99,0 мас. %/ Zinc wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, frequency: not less than 98.099.0 mass%	Емкость накопителя энергии 2,8 мкФ, зарядное напряжение 26 кВ/ Energy storage capacity: 2.8 µF, charging voltage 26 kV	Пассивация методом медленного напуска воздуха/ Slow air passivation
Наноструктуры AlOOH/ Nanosttructures ALOOH	Химическое окисление водой/ Chemical oxidation by water	Нанопорошок Al/ Nanopowder Al	Навеску нанопорошка Al массой 1,0 г помещали в 100 мл воды и нагревали от 23 до 67 °C со скоростью 1,0 град/мин/ A weighed portion of Al nanopowder weighing 1.0 g was placed in 100 ml of water and heated from 23 to 67 °C at a rate of 1.0 deg/min	Продукты реакции отфильтровывали и сушили при 120 °C в течение 2 ч/ The reaction products were filtered and dried at 120 °C for 2 hours
Наноструктуры AlOOH-ZnO/ Nanosttructures ALOOH-ZnO	Химическое окисление водой/ Chemical oxidation by water	Нанопорошок Al-Zn/ Nanopowder Al-Zn	Навеску нанопорошка Al-Zn массой 1,0 г помещали в 100 мл воды и нагревали от 23 до 67 °C со скоростью 1,0 град/мин/ A weighed portion of Al-Zn nanopowder weighing 1.0 g was placed in 100 ml of water and heated from 23 to 67 °C at a rate of 1.0 deg/min	Продукты реакции отфильтровывали и сушили при 120 °C в течение 2 ч/ The reaction products were filtered and dried at 120 °C for 2 hours

Таблица 2/ Table 2

Основные физико-химические характеристики электровзрывных нанопорошков и наноструктур
The main physico-chemical characteristics of electric explosive nanopowders and nanostructures

Образец/ Sample	Средний размер частиц/ Average particle size	Удельная поверхность/ Specific surface area	Фазовый состав/ Phase Composition	Дзета-потенциал/ Zeta potential
Нанопорошок Al/ Al nanopowder	89 нм/89 nm	7 ± 0,2 м²/г/ 7 ± 0,2 m²/g	Алюминий/Aluminium (JCPDS No. 04-0831)	35 ± 0,2 мВ/ 35 ± 0,2 mV
Нанопорошок Al-Zn/ Al-Zn nanopowder	95 нм/95 nm	5 ± 0,2 м²/г/ 5 ± 0,2 m²/g	Алюминий/Aluminium (JCPDS No. 04-0831) и Цинк/Zinc (JCPDS No. 04-0787)	11 ± 0,3 мВ/ 11 ± 0,3 mV
AlOOH	0,5–1,5 мкм/0.5–1.5 µm	270 ± 3,0 м²/г/ 270 ± 3,0 m²/g	Бемит/Boehmite (JCPDS No. 00-0211307)	40 ± 0,8 мВ/ 40 ± 0,8 mV
AlOOH-ZnO	Нанолисты размером 0,5–5 мкм и гексагональные пластинки размером до 2 мкм и толщиной 20 нм/ Nanosheets of 0.5–5 µm in size and hexagonal plates of up to 2 µm in size and 20 nm thickness	102 ± 0,9 м²/г/ 270 ± 3,0 м²/g	Бемит/Boehmite (JCPDS No. 00-0211307), Оксид цинка/Zinc Oxide (JCPDS No. 01-0806503)	19,5 ± 0,2 мВ/ 19,5 ± 0,2 mV

их цитотоксичности в чистом виде и совместно с доксорубицином.

Материал и методы

Синтез объектов исследования

Прекурсорами для получения наноструктур AlOOH и композитных бикомпонентных наноструктур AlOOH-ZnO служили нанопорошки, полученные методом электрического взрыва проводников (табл. 1). Морфологию и размер наночастиц и наноструктур определяли методом просвечивающей (JEOL 2000FX, Япония) и сканирующей (LEO EVO 50, Германия) электронной микроскопии. Фазовый состав наночастиц изучали методом рентгенофазового анализа на дифрактометре (Дрон-7, Россия) на $\text{CoK}\alpha$ -излучении. Удельную поверхность образцов определяли методом тепловой десорбции азота (SorbtometerM, Russia). Дзета-потенциал объектов выявляли методом микроэлектрофореза (ZetoSizer Nano ZSP, Великобритания).

Культуры клеток и цитотоксичность

Все клеточные культуры предоставлены ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Клетки нейробластомы мыши Neuro 2a и фибробластоподобные клетки L929 культивировали в ростовой среде MEM (HyClone, США) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2mM L-глутамин и 1 % пенициллин/стрептомицин в CO_2 инкубаторе (Sanyo, Япония) при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 24 ч в 96-луночных планшетах (TPP, Швейцария). Конечная концентрация клеток составляла 1×10^4 клеток в 100 мкл среды в каждой лунке 96-луночного микропланшета.

Цитотоксичность синтезированных образцов оценивали по изменению жизнеспособности клеточных линий в контакте с образцами по сравнению с контрольной группой при помощи МТТ-теста. Метод основан на реакции восстановления МТТ-реактанта редуктазами живых клеток до формазана, окрашенного в фиолетовый цвет, и его последующем определении при помощи спектрофотометрического метода анализа.

Образцы наноструктур предварительно стерилизовали методом паровой стерилизации в

автоклаве (Panasonic, Япония) при 121°C . Для проведения теста из лунок 96-луночного микропланшета, содержащих 1×10^4 клеток в 100 мкл, осторожно удаляли питательную среду и добавляли 100 мкл питательной среды, содержащей наноструктуры в концентрации от 0,01 до 1 мг/мл. Клетки инкубировали с наноструктурами в течение 24 ч. После этого среду повторно удаляли и клетки двукратно промывали раствором буфера Дульбекко (Sigma-Aldrich, США). В каждую лунку с клетками добавляли по 10 мкл раствора МТТ (3-4,5-диметилтиазол-2,5 дифенил тетразолия бромид). Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и 5 % CO_2 . По окончании инкубирования питательную среду осторожно удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл ДМСО (Биолот, Россия) для растворения кристаллов формазана. Через 15 мин определяли оптическую плотность суспензий при помощи планшетного спектрофотометра Multiscan FC (Termo Scientific, Германия). Длина волны составляла 570 нм. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубируемые в питательной среде без добавления наноструктур. В качестве положительного контроля использовали наночастицы ZnO со средним размером 62 нм, полученные электрическим взрывом цинковой проволоки в атмосфере кислорода. Для статистической обработки данных использовались параметрические методы с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Формирование наноструктур AlOOH и AlOOH-ZnO

На рис. 1 приведены электронно-микроскопические изображения нанопорошков прекурсоров. Частицы имеют сферическую форму и агломерированы, что характерно для нанопорошков, полученных электрическим взрывом проводников. Основные физико-химические характеристики нанопорошков и синтезированных из них наноструктур приведены в табл. 2.

При окислении деионизированной водой нанопорошков Al и Al-Zn наблюдалось увеличение pH

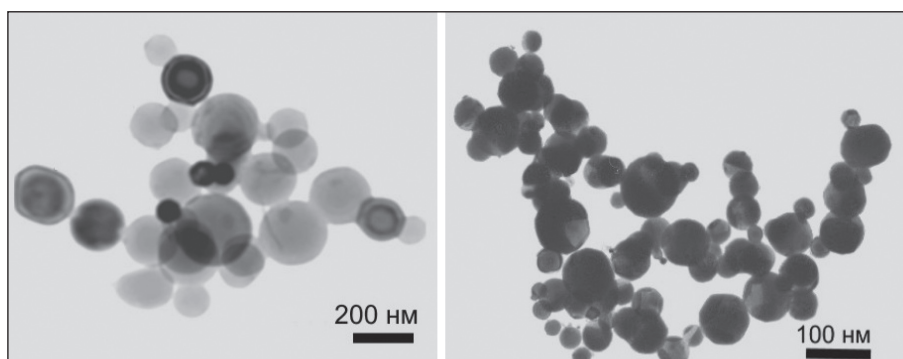


Рис. 1. ПЭМ-изображение наночастиц Al (а) и Al-Zn (б)
Fig. 1. TEM image of Al (a) and Al-Zn (b) nanoparticles

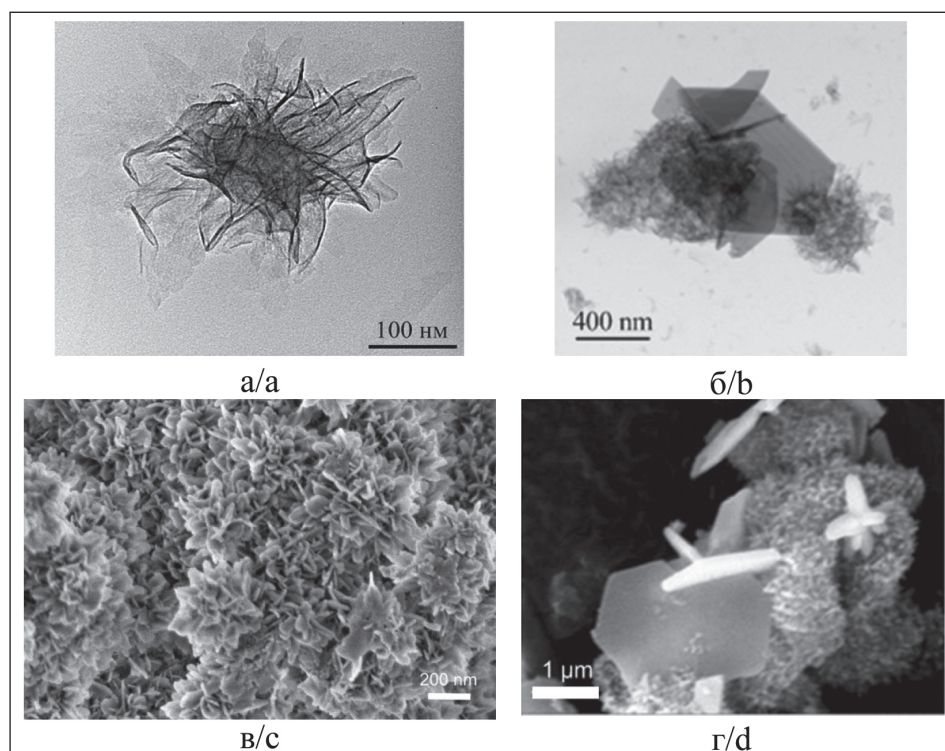


Рис. 2. ПЭМ (а, б) и СЭМ (в, г) изображения наноструктур AlOOH (а, в) и AlOOH-ZnO (б, г)
Fig. 2. TEM (a, b) and SEM (c, d) images of AlOOH (a, c) and AlOOH-ZnO (b, d) nanostructures

реакционной среды до 8,3 и до 7,5 соответственно. Реакцию проводили в течение 60 мин. После этого продукты реакции отфильтровывали и высушивали при 100 °С до постоянной массы (≈ 120 мин). В результате наблюдалось формирование мезопористых наноструктур (рис. 2). Пористая структура образцов представлена мезопорами по классификации ИЮПАК со средним размером 4–9 нм.

Цитотоксичность образцов

Жизнеспособность клеточных линий при инкубации с синтезированными наноструктурами носит дозозависимый характер (рис. 3). Увеличение концентрации наноструктур AlOOH вплоть до 0,1 мг/мл снижает жизнеспособность не более чем на 10 % (легкая цитотоксичность по ГОСТ Р ИСО 10993.5). Наноструктуры AlOOH-ZnO проявляли легкую цитотоксичность при концентрации не выше 0,05 мг/мл.

Наночастицы ZnO были токсичны для всех исследуемых клеточных линий. Ранее было показано [12], что наночастицы ZnO проявляют цитотоксичность по отношению к нормальным и опухолевым клеткам. Механизм действия наночастиц ZnO сложен и определяется комплексом нескольких видов воздействия, основным из которых является генерация реактивных форм кислорода [13]. Это воздействие протекает через ряд механизмов, включающих генерацию АФК на поверхности частиц [14], растворение и выделение ионов Zn^{2+} в клеточную среду [15] и механическое взаимодействие наночастиц с клеточной мембраной [16]. Наноструктуры AlOOH способны проникать в клетки благодаря эндоцитозу (рис. 4).

Ожидается, что при совместном воздействии наноструктур и доксорубина синтезированные

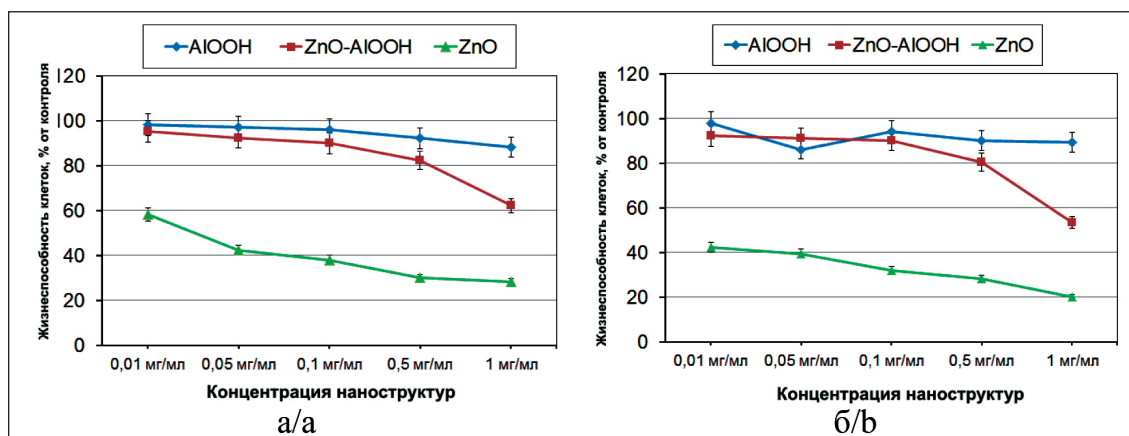


Рис. 3. Жизнеспособность клеточных линий L929 (а) и Neuro-2a (б) в зависимости от концентрации
Fig. 3. Cell viability of L929 (a) and Neuro-2a (b) cell lines

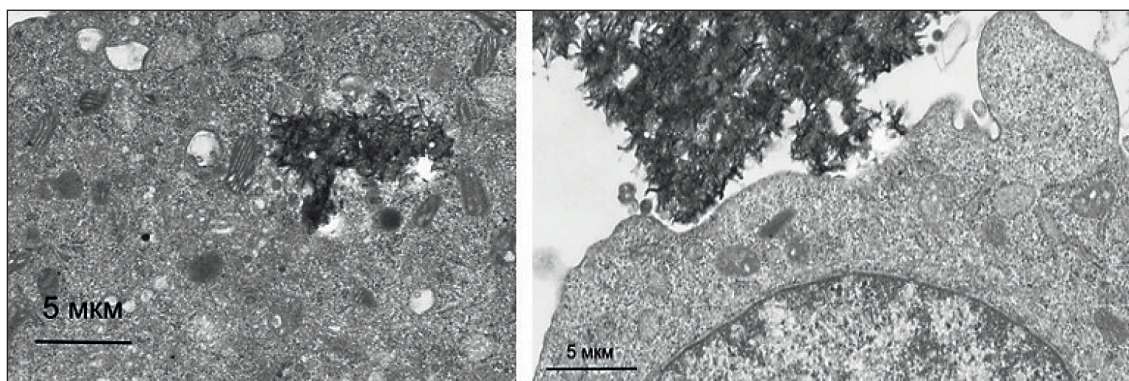


Рис. 4. Электронно-микроскопическое изображение клеток Neuro-2a после инкубирования с образцами наноструктур AlOOH
Fig. 4. TEM-image of Neuro-2a cell line after incubation with AlOOH nanostructures

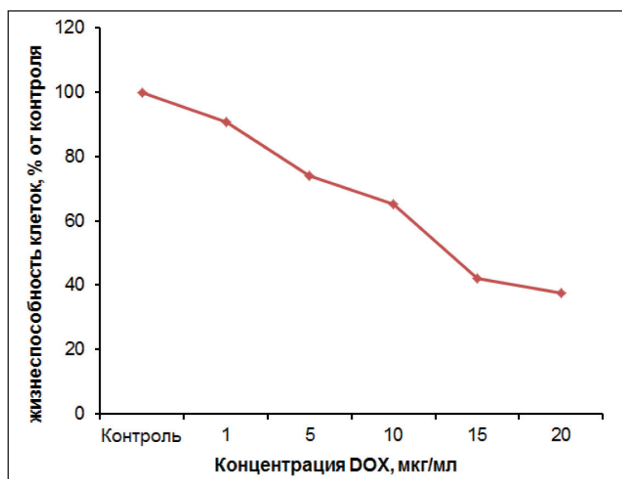


Рис. 5. Жизнеспособность клеток Neuro-2a при воздействии доксорубина гидрохлорида
Fig. 5. Cell viability of Neuro-2a cell after incubation with doxorubicin

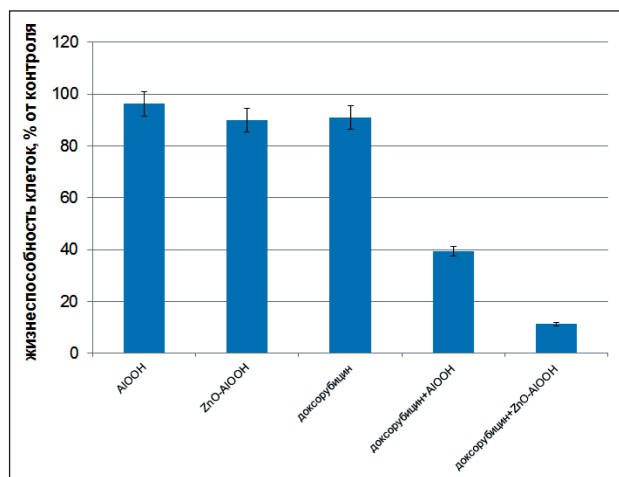


Рис. 6. Жизнеспособность клеток Neuro-2 при совместном воздействии доксорубина и наноструктур
Fig. 6. Cell viability of Neuro-2 cell line by joint application of doxorubicin and nanostructures

образцы смогут усилить действие химиопрепарата, что позволит снизить его дозировку, а, следовательно, и токсичность. Механизм действия доксорубина основан на внедрении его в двойную спираль ДНК, вызывающем ее повреждение [17]. Для определения концентрации доксорубина, не оказывающей токсического действия на исследуемые клеточные линии, предварительно исследовали влияние различных концентраций препарата (рис. 5).

Доксорубин в концентрации 5 мкг/мл уже оказывает цитотоксическое действие на линию клеток Neuro2a. Для проведения дальнейших исследований совместного действия препарата с наноструктурами была выбрана концентрация 1 мкг/мл.

Для проведения исследования опухолевые клетки инкубировали с наноструктурами и доксорубином совместно. Предварительно доксорубин адсорбировали на наноструктурах, адсорбционная емкость составила 10 мкг/г наноструктур. Концентрация наноструктур составила 0,1 мг/мл. Таким образом, при инкубации в каждой ячейке планшета находился 1 мкг/мл DOX. Данные по

жизнеспособности клеток (рис. 6) показывают, что синтезированные наноструктуры усиливают действие доксорубина за счет синергетического эффекта, особенно выраженного при использовании бикомпонентных наноструктур AlOOH-ZnO. Такое действие можно объяснить высокой адгезией клеточной линии к наноструктурам, эндоцитозу и действию химиопрепарата внутри клетки.

Заключение

Наноструктуры, синтезированные взаимодействием с водой электровзрывных порошков Al и Al-Zn, обладают низкой токсичностью и могут быть использованы в качестве носителя для доксорубина. Совместное применение химиопрепарата с наноструктурами AlOOH и ZnO-AlOOH приводит к усилению клеточного поглощения DOX и, следовательно, повышению повреждающего действия в отношении клеток Neuro-2a. Синергетический эффект синтезированных наноструктур и противоопухолевого препарата доксорубин в нашей работе продемонстрирован впервые.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh A.P., Biswas A., Shukla A., Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduct Target Ther.* 2019 Aug 30; 4: 33. doi: 10.1038/s41392-019-0068-3.
2. Buttacavoli M., Albanese N.N., Di Cara G., Alduina R., Faleri C., Gallo M., Pizzolanti G., Gallo G., Feo S., Baldi F., Cancemi P. Anticancer activity of biogenerated silver nanoparticles: an integrated proteomic investigation. *Oncotarget.* 2017 Dec 23; 9(11): 9685–9705. doi: 10.18632/oncotarget.23859.
3. Li Z., Tan S., Li S., Shen Q., Wang K. Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review). *Oncol Rep.* 2017 Aug; 38(2): 611–624. doi: 10.3892/or.2017.5718.
4. Zhao N., Woodle M.C., Mixson A.J. Advances in delivery systems for doxorubicin. *J Nanomed Nanotechnol.* 2018; 9(5): pii: 519. doi: 10.4172/2157-7439.1000519.
5. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J.S. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology.* 2010; 115(2): 155–62. doi: 10.1159/000265166.
6. Nagai K., Fukuno S., Otani K., Nagamine Y., Omotani S., Hatsuda Y., Myotoku M., Konishi H. Prevention of Doxorubicin-Induced Renal Toxicity by Theanine in Rats. *Pharmacology.* 2018; 101(3–4): 219–224. doi: 10.1159/000486625.
7. Verma A.K., Leekha A., Kumar V., Moin I., Kumar S. Biodistribution and In-vivo efficacy of doxorubicin loaded chitosan nanoparticles in Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) bearing Balb/C mice. *J Nanomed Nanotech.* 2018; 9: 510. doi: 10.4172/2157-7439.1000510.
8. Li J., Du X., Zheng N., Xu L., Xu J., Li S. Contribution of carboxyl modified chiral mesoporous silica nanoparticles in delivering doxorubicin hydrochloride in vitro: pH-response controlled release, enhanced drug cellular uptake and cytotoxicity. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016 May 1; 141: 374–381. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.02.009.
9. Hariharan R., Suganthi A., Senthilkumar S., Rajaraja M. Synthesis and characterization of daunorubicin modified ZnO/PVP nanorods and its photodynamic action. *Photochem Photobiol A Chem.* 2013; 252: 107–115. doi: j.jphotochem.2012.11.017.
10. Xifre-Perez E., Ferre-Borull J., Pallares J., Marsal L.F. Mesoporous alumina as a biomaterial for biomedical applications. *Mesoporous Biomater.* 2015; 2(1): 13–32. doi: 10.1515/mesbi-2015-0004.
11. Lerner M.I., Mikhaylov G., Tsukanov A.A., Lozhkomoiev A.S., Gutmanas E., Psakhye S.G., Vasiljeva O. Crumpled Aluminum Hydroxide Nanostructures as a Microenvironment Dysregulation Agent for Cancer Treatment. *Nano Lett.* 2018 Sep 12; 18(9): 5401–10. doi: 10.1021/acs.nanolett.8b01592.
12. Bhattacharyya S., Kudgus R., Bhattacharya R., Mukherjee P. Inorganic Nanoparticles in Cancer Therapy. *Pharm Res.* 2011 Feb; 28(2): 237–59. doi: 10.1007/s11095-010-0318-0.
13. Saliani M., Jalal R., Goharshadi E.K. Mechanism of oxidative stress involved in the toxicity of ZnO nanoparticles against eukaryotic cells. *Nanomed J.* 2016; 3(1): 1–14. doi: 10.7508/NMJ.2016.01.001.
14. Park S.J., Park Y.C., Lee S.W., Jeong M.S., Yu K.N., Jung H., Lee J.K., Kim J.S., Cho M.H. Comparing the toxic mechanism of synthesized zinc oxide nanomaterials by physicochemical characterization and reactive oxygen species properties. *Toxicol Lett.* 2011 Dec 15; 207(3): 197–203. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.09.011.
15. Moon S.H., Choi W.J., Choi S.W., Kim E.H., Kim J., Lee J.O., Kim S.H. Anti-cancer activity of ZnO chips by sustained zinc ion release. *Toxicol Rep.* 2016 Mar 19; 3: 430–438. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.03.008.
16. Rasmussen J.W., Martinez E., Louka P., Wingett D.G. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010 Sep; 7(9): 1063–77. doi: 10.1517/17425247.2010.502560.
17. Han N., Zhao Q., Wan L., Wang Y., Gao Y., Wang P., Wang P., Zhang J., Jiang T., Wang S. Hybrid lipid-Capped mesoporous silica for stimuli-Responsive drug release and overcoming multidrug resistance. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015 Feb 11; 7(5): 3342–51. doi: 10.1021/am5082793.

Поступила/Received 27.10.2019
Принята в печать/Accepted 20.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-код 9002-1344. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Сваровская Наталья Валентиновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3019-7455. Researcher ID (WOS): A-3890-2014. Author ID (Scopus): 6505835959.

Миллер Андрей Александрович, кандидат технических наук, инженер, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID 0000-0003-2590-6987.

Ложкомоев Александр Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

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. Researcher ID (WOS): C-8320-2012. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бакина Ольга Владимировна: разработка концепции статьи, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Сваровская Наталья Валентиновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Андрей Александрович: просвечивающая электронная микроскопия образцов и клеток.

Ложкомоев Александр Сергеевич: исследование физико-химических свойств наноструктур и наночастиц.

Августинovich Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Добродеев Алексей Юрьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Спирина Людмила Викторовна: проведение цитологических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Наноструктуры ZnO-AlOOH были получены и охарактеризованы при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-79-20382). Наноструктуры AlOOH были изучены в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг., направление III.23.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Bakina, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Natalia V. Svarovskaya, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-3890-2014. Author ID (Scopus): 6505835959.

Ahdrey A. Miller, PhD, Scientist, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2590-6987.

Aleksandr S. Lozhkomoev, PhD, Head of Laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581

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). Researcher ID (WOS): C-8320-2012. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

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). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Bakina: development of the concept of the manuscript; statistical analysis, drafting of the manuscript.

Natalia V. Svarovskaya: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Ahdrey A. Miller: characterization of nanostructures and cell line by transmission electron microscopy.

Aleksandr S. Lozhkomoev: physical and chemical characterization of nanostructures and nanoparticles.

Alexandra V. Avgustinovich: development of the concept of the manuscript; drafting of the manuscript.

Alexey Yu. Dobrodeev: analysis of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Ludmila V. Spirina: determination of cytotoxicity of nanostructures, critical revision.

Sergey G. Afanasyev: analysis of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Funding

ZnO-AlOOH nanostructures were obtained with the support of the Russian Science Foundation, project No. 17-79-20382. AlOOH nanostructures were studied in the framework of the Program of Fundamental Scientific Studies of the State Science Academies for 2013–2020 (direction no. III.23).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-90-99
УДК: 616.728.2+616.718.16-006.6-089.28

Для цитирования: Илуридзе Г.Д., Бухаров А.В., Карпенко В.Ю., Державин В.А. Результаты модульного эндопротезирования параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 90–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-90-99.
For citation: Iluridze G.D., Bucharov A.V., Karpenko V.Yu., Derzhavin V.A. Results of modular endoprosthesis reconstruction of periacetabular bone defects in patients with tumors of the acetabulum and hip joint. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 90–99. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-90-99.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДУЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАРААЦЕТАБУЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Г.Д. Илуридзе, А.В. Бухаров, В.Ю. Карпенко, В.А. Державин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –
Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: iluridze01@gmail.com

Аннотация

Введение. Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением костей таза, в частности параацетабулярной области, является одним из наиболее сложных разделов современной онкоортопедии. Существуют различные методики реконструкции вертлужной впадины: при помощи алло- и аутографтов, мегаэндопротезов, седловидных эндопротезов, индивидуальных эндопротезов, 3D-принтинга и транспозиции бедренной кости с формированием неоартроза. Однако все они характеризуются технической сложностью выполнения, достаточным риском развития послеоперационных осложнений. Вследствие этого универсальной методики, удовлетворяющей всем поставленным задачам, не существует. Одним из наиболее современных методов реконструкции костей таза является использование модульных эндопротезов на основе конической ножки, преимуществом которых является возможность интраоперационно смоделировать эндопротез, наиболее полно удовлетворяющий конкретной клинической ситуации. В статье представлены результаты использования модульных эндопротезов вертлужной впадины при лечении пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. **Материал и методы.** В период с 2011 по 2018 г. хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией модульным эндопротезом выполнено 30 больным, из них мужчин – 13 (43 %), женщин – 17 (57 %). Средний возраст – 45 лет (23–63 года). Первичные злокачественные опухоли костей были у 19 (63 %) больных, гигантоклеточная опухоль – у 5 (17 %), местнораспространенная саркома мягких тканей – у 1 (3 %), солитарные метастазы рака почки – у 2 (7 %), рецидивы сарком хирургического лечения – у 3 (10 %) пациентов. **Результаты.** Средняя продолжительность операции – 310 мин (145–520 мин), средний объем интраоперационной кровопотери – 5 520 мл (600–20 000 мл). Положительный край резекции по результатам планового морфологического исследования выявлен у 3 (10 %) больных. Средний срок наблюдения составил 36 мес (4–73 мес). Прогрессирование в сроки от 6 до 40 мес выявлено у 10 (33 %) больных, из них умерло 8 (27 %) пациентов. Осложнения разного типа диагностированы у 11 (37 %) больных, среди которых преобладали инфекционные процессы – 9 (30 %). Среднее значение функционального результата по шкале MSTs составило 59 % (15–82 %). **Заключение.** Применение модульных систем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава при опухолевом поражении является перспективной хирургической методикой, позволяющей добиться адекватных функциональных результатов при сравнимом количестве послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: саркомы, кости таза, реконструкция, хирургическое лечение, модульные эндопротезы.

RESULTS OF MODULAR ENDOPROSTHETIC RECONSTRUCTION OF PERIACETABULAR BONE DEFECTS IN PATIENTS WITH TUMORS OF THE ACETABULUM AND HIP JOINT

G.D. Iluridze, A.V. Bucharov, V.Yu. Karpenko, V.A. Derzhavin

P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia
3, 2-nd Botkinsky proezd, Moscow-125284, Russia. E-mail: iluridze01@gmail.com

Abstract

Introduction. Surgical treatment of patients with pelvic bone tumors, in particular periacetabular tumors, remains challenging. There are many different reconstruction options after resection of these tumors. These include allo- and autografts, megaprosthesis, saddle endoprosthesis, custom-made endoprosthesis, 3D printing endoprosthesis, and femur transposition with the formation of neo-arthritis. However, all of them are characterized by technical complexity and high risk of postoperative complications. There is still no standard procedure for reconstruction after resection of malignant periacetabular tumors. To date, modular endoprosthesis is a well-established reconstructive device in orthopaedic oncology to manage wide bone resections. Modular systems provide patient-specific endoprostheses that could be modified during surgery. In this article, we present the results of modular acetabular endoprostheses in the treatment of patients with periacetabular tumors. **Material and Methods.** From 2011 to 2018, 30 patients underwent modular endoprosthetic reconstruction after periacetabular resection. There were 13 (43 %) male and 17 (57 %) female patients aged from 23 to 63 years (median age 45 years). Primary malignant bone tumors were detected in 19 (63 %) patients, giant cell tumor in 5 (17 %), local soft tissue sarcoma in 1 (3 %), solitary metastases of kidney cancer in 2 (7 %) and recurrent sarcoma after previous surgical treatment in 3 (10 %) patients. **Results.** The average duration of surgery was 310 minutes (range: 145–520 minutes), blood loss was 5520 ml (range: 600–20000 ml). The median follow-up time was 36 months. Histological examination revealed a positive resection margin in 3 (10 %) patients. At a follow-up from 6 to 40 months, disease progression was detected in 10 (33 %) patients. Eight (27 %) patients died on disease progression. Complications of various types were diagnosed in 11 (37 %) patients. Infectious complications were the most common (30 % of patients). The average value of the functional assessment by the MSTS scale was 59 % (15–82%). **Conclusion.** Modular endoprosthetic replacement for tumors of the acetabulum and hip joint is a promising surgical technique allowing adequate functional results to be achieved.

Key words: bone tumors, pelvic tumors, reconstruction, surgical treatment, modular endoprosthesis.

Введение

В России заболеваемость первичными злокачественными опухолями костей регистрируется у 1 больного на 100 тыс. населения, что соответствует данным по заболеваемости в других странах. Первичные злокачественные опухоли костей таза являются редкой патологией и составляют не более 10 % от всех костных сарком [1]. Отличительной особенностью этой нозологии является экспансивный рост опухоли в полость малого таза и окружающие мягкие ткани, что определяет их бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания. Клинические проявления возникают при выраженной местной распространенности и значительных размерах опухолевого очага ввиду сдавления опухолью корешков тазового нервного сплетения, органов малого таза и разрушении тазобедренного сустава.

Тазовое кольцо представляет собой важную статико-динамическую часть скелета и обеспечивает равномерное распределение нагрузки от верхних конечностей и туловища на нижние конечности.

Вертлужная впадина вместе с головкой бедренной кости формируют тазобедренный сустав, через который тазовое кольцо сопрягается с нижними конечностями, обеспечивая вертикальное положение тела, позвоночника, а также прямохождение. Нарушение функций вертлужной впадины приводит к изменению походки, сколиозу, возникновению болевого синдрома. Хирургическое лечение больных с опухолевым поражением костей таза и области тазобедренного сустава является одним из наиболее сложных разделов современной онкологии. До недавнего времени большинству пациентов с местнораспространенными саркомами костей таза выполнялись расширенные хирургические вмешательства в объеме межподвздошно-брюшного вычленения и межподвздошно-брюшной резекции с возможной потерей нижней конечности на стороне поражения тазового кольца. Результатами таких операций являлись инвалидизация, неудовлетворительный функциональный и косметический результаты, а также трудная социальная адаптация больного [2–5].

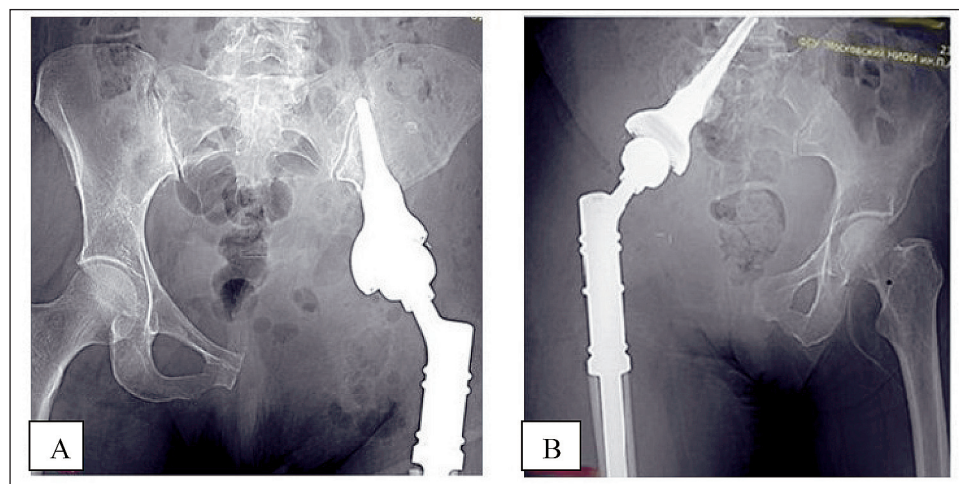


Рис. 1. Рентгенограмма костей таза:

А – тазовый модуль эндопротеза имплантирован в подвздошную кость; В – тазовый модуль эндопротеза имплантирован в крестец

Fig. 1. X-ray of the pelvic bones:

A – the pelvic module of the endoprosthesis has been implanted in the ilium; B – the pelvic module of the endoprosthesis has been implanted in the sacrum

За последнее время разработаны и введены в практику различные техники органосохраняющего лечения пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области. Реконструкцию вертлужной впадины осуществляют при помощи алло- и аутографтов, мегаэндопротезов, седловидных эндопротезов (ЭП), 3D-принтинга и протезов индивидуального изготовления, а также при помощи транспозиции бедренной кости с формированием неартроза [6–8]. Эти методики характеризуются достаточно высоким риском развития послеоперационных осложнений, среди которых преобладают инфекционные, и ограниченными функциональными результатами, что не позволяет определить единую универсальную технику реконструкции [9–11].

Одной из наиболее перспективных методик реконструкции вертлужной впадины являются модульные системы эндопротезирования на основе конической ножки. Их главным преимуществом является модульность конструкции, которая облегчает сборку и установку металлоимпланта во время операции, а также позволяет наиболее адекватно подобрать размер ЭП и его положение в плоскости [12–16]. Основой конструкции является коническая ножка, которая имплантируется в оставшуюся после удаления опухоли часть подвздошной кости или боковые массы крестца (рис. 1). К ножке фиксируется чашка импланта, а затем в нее погружается головка эндопротеза тазобедренного сустава. Благодаря модульности конструкции интраоперационно возможен подбор модулей эндопротеза, соответствующих по толщине опилов подвздошной кости и диаметру чашки, угол и положение которой возможно изменить в зависимости от физиологических особенностей вертлужной впадины конкретного пациента.

В данной статье **представлен собственный опыт** модульного эндопротезирования вертлужной впадины у пациентов с опухолевым поражением параацетабулярной области.

Материал и методы

В период с 2011 по 2018 г. хирургическое лечение в объеме параацетабулярной резекции с реконструкцией вертлужной впадины модульным эндопротезом было выполнено 30 больным. Мужчин было 13 (43 %), женщин – 17 (57 %), средний возраст – 45 лет (23–63 года). Первичные злокачественные опухоли костей были у 19 (63 %) больных. Среди них хондросаркома была диагностирована у 15 (50 %), остеосаркома – у 3 (10 %), злокачественная фиброзная гистиоцитома – у 1 (3 %), гигантоклеточная опухоль – у 5 (17 %), солитарные метастазы рака почки – у 2 (7 %), синовиальная саркома – у 1 (3 %), рецидивы хондросаркомы после хирургического лечения – у 3 (7 %) пациентов (табл. 1).

У больных с новообразованиями высокой степени злокачественности GII–III перед операцией проводили индукционное системное лекарственное лечение, на фоне которого была достигнута положительная динамика или стабилизация опухоли по критериям RECIST 1.1. После операции проводилось консолидирующее лечение в зависимости от степени лечебного патоморфоза по данным планового морфологического исследования. Пациентам с низкоклеточными опухолями GI, гигантоклеточной опухолью и с солитарными метастазами рака почки выполнялось только хирургическое лечение с последующим динамическим наблюдением.

В зависимости от локализации опухолевого поражения относительно костей таза в нашем исследовании применялись два вида доступов: стандартный «передний» и модифицированный «комбинированный». При стандартном доступе разрез выполняли вдоль крыла подвздошной кости дистально, далее вдоль паховой связки и переходом на внутреннюю поверхность бедра (рис. 2). При распространении опухоли вдоль лонной кости и в область проекции проксимального отдела бедренной кости выполняли дополнитель-



Рис. 2. Вид стандартного «подвздошно-пахово-бедренного» хирургического доступа
Fig. 2. View of standard «iliac-inguinal-femoral» surgical access

ные разрезы к лонному симфизу и латерально к передне-наружной поверхности верхней трети бедра. После рассечения дермы, подкожной клетчатки и фасции мобилизовали на протяжении паховый канатик или круглую связку матки и отводили в сторону. Волокна наружной косой мышцы живота рассекали электроножом, осуществляли забрюшинный доступ в подвздошную область. Далее пересекали паховую связку, отсекали у места прикрепления к лонной кости прямую мышцу живота с апоневрозом. Забрюшинный хирургический доступ обеспечивает адекватную экспозицию подвздошной области и переднебоковой поверхности вертлужной впадины, магистральных подвздошно-бедренных сосудов и бедренного нерва. Брюшину и латеральную стенку мочевого пузыря отводили в сторону. Наружные и внутренние подвздошные сосуды мобилизовывали от места деления общей подвздошной артерии и вены до уровня их перехода в бедренные, после чего их вместе с бедренным нервом отводили в сторону. В зависимости от расположения опухоли в ряде случаев внутренние

подвздошные сосуды перевязывали и пересекали. При необходимости визуализировали и выделяли мочеточник. На следующем этапе пересекали приводящие мышцы, напрягатель широкой фасции, портняжную и прямую мышцу бедра отсекали у места прикрепления к лонной и подвздошной костям. После определения уровня резекции костей таза выполняли остеотомию ветвей лонной, седалищной костей или симфиза, шейки бедренной и крыла подвздошной кости. После пересечения костных структур пересекали крестцово-остистую и крестцово-бугорные связки, далее удаляли макропрепарат, пересекая оставшиеся мягкие ткани. Вторым этапом в толщу опиленной оставшейся части тела и крыла подвздошной кости или в крестец по направителю устанавливали коническую ножку металлоимпланта, к которой при помощи винта фиксировали чашку ЭП, выполняющую функцию вертлужной впадины. Тип, размер и метод фиксации ножки (цементная или безцементная) выбирали соответственно толщине опиленной подвздошной кости и клинической ситуации. Далее выполняли

Таблица 1/Table 1

Общая характеристика анализируемой группы
General characteristics of the analyzed group

Гистологический тип опухоли/ Histological type of the tumor	Зона поражения по Enneking/ Affected area according to the Enneking system				Стадия заболевания/ Stage of the disease	Количество пациентов (n=30) / Number of patients (n=30)
	III	II	IIII	IIIII		
Хондросаркома/ Chondrosarcoma	1	2	3	9	Ib 6 IIb 9	15 (50 %)
Остеосаркома/ Osteosarcoma	-	-	1	2	IIb 3	3 (10 %)
Злокачественная фиброзная гистиоцитома/ Malignant fibrous histiocytoma	-	-	-	1	IVa 1	1 (3 %)
Синовиальная саркома/ Synovial Sarcoma	-	-	-	1	IIb 1	1 (3 %)
Метастаз рака почки/ Kidney cancer metastasis	-	-	2	-	-	2 (7 %)
Гигантоклеточная опухоль/ Giant cell tumor	-	-	2	3		5 (17 %)
Рецидив хондросаркомы/ Recurrence of chondrosarcoma	1	-	1	1		3 (10 %)



Рис. 3. Вид дополнительного
«комбинированного» хирургического доступа
Fig. 3 View of the «combined» surgical access

резекцию проксимального отдела бедренной кости с последующей установкой бедренного компонента металлоимпланта. В зависимости от уровня резекции бедренной кости возможна установка онкологического или ортопедического эндопротеза. Тазобедренный сустав формировали путем фиксации головки бедренного компонента в чашку. Для предотвращения вывиха головки эндопротеза, бедренный компонент модульного эндопротеза и чашку вертлужной впадины многократно обвязывают лавсановой нитью между собой (получена патентная справка № 2018141788).

При локализации опухоли в области заднего сегмента вертлужной впадины, седалищного бугра и большой седалищной вырезки мы предложили использовать «комбинированный доступ», включающий в себя выполнение дополнительного разреза к вертлужной впадине и тазобедренному суставу, с которого начинают операцию (рис. 3). По нашему мнению, подобный хирургический доступ облегчает мобилизацию опухолевого очага в случае его распространения к седалищной вырезке и к проекции выхода седалищного нерва, а также снижает риск его травматизации. Разрез проводят в ягодичной области на стороне поражения, кожу рассекают вдоль ягодичной складки от ее начала латерально, поднимаясь проксимально к наружной границе ягодичной области, далее рассекают подкожную клетчатку и подлежащую фасцию, мобилизуют большую ягодичную мышцу, у нижнего края большой ягодичной мышцы находят место прохождения седалищного нерва, далее рассекают большую ягодичную мышцу проксимально по ходу проекции седалищного нерва, после чего мобилизуют седалищный нерв на протяжении и отводят в сторону, выполняют мобилизацию опухоли от окружающих мягких тканей, рассекая среднюю и малую ягодичные мышцы, а при необходимости порции приводящих мышц бедра – полуперепончатую и полусухожильную мышцы. После окончания мобилизации седалищного нерва и мягкотканого компонента опухоли рану ушивают послойно без оставления дренажей, после чего переворачивают пациента на спину и продолжают

операцию из подвздошно-пахового доступа (патент RU 2638770). С использованием подобного хирургического доступа было прооперировано 6 пациентов, но объективно судить о преимуществах его использования не представляется возможным ввиду малого количества больных.

Результаты

Средняя продолжительность операций составила 310 мин (145–520 мин), объем интраоперационной кровопотери – 5 520 мл (600–20 000 мл). Передний доступ использован при операциях у 24 (80 %), комбинированный – у 6 (20 %) пациентов. Большинство операций (95 %) проводились с использованием системы интраоперационного кровосбережения типа «CellSaver». В 5 случаях перед операцией была выполнена селективная эмболизация артерий, питающих опухоль. По результатам планового морфологического исследования после операции отрицательные края резекции с индексом R0 были у 27 (90 %) больных. У 3 (10 %) пациентов с хондросаркомой G1 был положительный край резекции с индексом R1. Учитывая высокодифференцированный характер опухоли и объем выполненной операции, дополнительное лечение в адъювантном режиме не назначалось, больные были оставлены под динамическое наблюдение.

Средний срок наблюдения составил 36 мес (4–73 мес). Прогрессирование в сроки от 6 до 40 мес выявлено у 10 (33 %) больных, из них умерли 8 (27 %) пациентов (табл. 2).

За время наблюдения у 3 пациентов с хондросаркомой был диагностирован рецидив опухоли в сроки от 10 до 14 мес, по поводу чего всем было выполнено межподвздошно-брюшное вычленение. При дальнейшем наблюдении у одного из этих больных диагностировано метастатическое поражение легких. На момент написания статьи пациент жив и получает системное лекарственное лечение. Среди пациентов с первичными злокачественными опухолями костей и мягких тканей отдаленное метастазирование было выявлено в 5 (17 %) наблюдениях. У большинства (13 %) из них было поражение легких, у 1 (3 %) пациента –

Таблица 2/Table 2

Характеристика пациентов с прогрессированием заболевания после хирургического лечения

Characteristics of patients with disease progression after surgical treatment

Диагноз/ Disease	Край резекции/ Resection margin	Срок прогрессирования (мес)/ Time to progression (months)	Без прогрессирова- ния (мес)/ No progression (months)	Тип прогрессирования/ Type of progression	Состояние на момент исследования/ Patient status at time of examination
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R1	18		P + M (легкие)/ R + M (lungs)	Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R1	12		R	Умер/Died
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0	16		M (легкие)/ M (lungs)	Умер/Died
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0	10		P/R	Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		28		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		35		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		40		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		46		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		47		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R1		28		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		14		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		61		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		37		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		30		Жив/Alive
Хондросаркома/Chondrosarcoma	R0		56		Жив/Alive
Остеосаркома/Osteosarcoma	R0	15	27	M (легкие)/M (lungs)	Умер/Died
Остеосаркома/Osteosarcoma	R0		29		Жив/Alive
Остеосаркома/Osteosarcoma	R0	11		M (легкие)/M (lungs)	Умер/Died
Синовиальная саркома/ Synovial sarcoma	R0	6		M (легкие)/M (lungs)	Умер/Died
ЗФГ/ Malignant fibrous histiocytoma	R0	14		M (легкие + кости)/ M (lungs + bones)	Умер/Died
ГКО/Giant cell tumor	R0		70		Жив/Alive
ГКО/Giant cell tumor	R0		65		Жив/Alive
ГКО/Giant cell tumor	R0		59		Жив/Alive
ГКО/Giant cell tumor	R0		55		Жив/Alive
ГКО/Giant cell tumor	R0		73		Жив/Alive
Метастаз рака почки/ Kidney cancer metastasis	R0	9		M (печень + легкие + кости)/ M (liver + lungs + bones)	Умер/Died
Метастаз рака почки/ Kidney cancer metastasis	R0	8		M (легкие + кости)/ M (lungs + bones)	Умер/Died
Рецидив хондросаркомы/ Recurrence of chondrosarcoma	R0		65		Жив/Alive
Рецидив хондросаркомы/ Recurrence of chondrosarcoma	R0		45		Жив/Alive
Рецидив хондросаркомы/ Recurrence of chondrosarcoma	R0		70		Жив/Alive

Примечание: Р – рецидив, М – отдаленные метастазы, ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома, ГКО – гигантоклеточная опухоль.

Notes: R – recurrence, M – metastases.

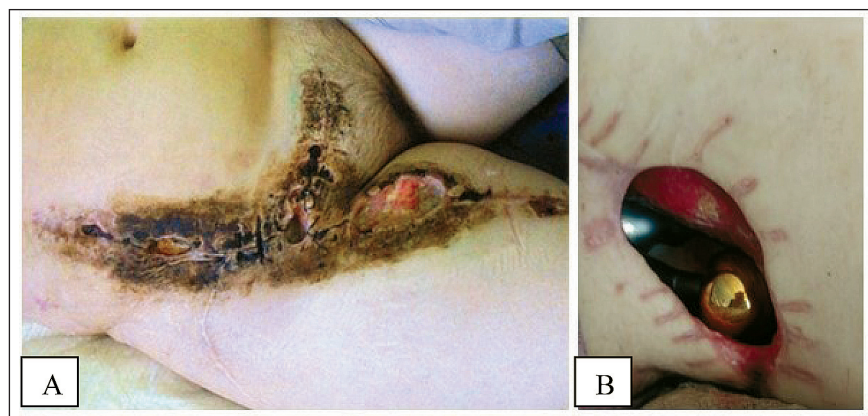


Рис. 4. А – краевой некроз послеоперационной раны;
В – диастаз послеоперационной раны, вследствие глубокого инфицирования
Fig. 4. A – marginal necrosis of the postoperative wound;
B – diastasis of the postoperative wound due to deep infection

сочетанное поражение легких и костей. Всем было назначено системное лекарственное лечение, однако все больные погибли от дальнейшего прогрессирования заболевания в сроки от 15 до 25 мес. Оба пациента с солитарными метастазами рака почки также умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 10 до 20 мес.

Функциональный результат после операции оценивали по шкале MSTs [17]. Средний показатель составил 59 % (15–82 %). Послеоперационные осложнения диагностированы у 11 (37 %) пациентов. Краевой некроз послеоперационной раны либо ее инфицирование выявлены в 9 (56 %) случаях. Некроз краев послеоперационной раны возник у 5 (17 %) и глубокое инфицирование ложа эндопротеза – у 4 (13 %) больных. Всем пациентам с глубоким инфицированием были выполнены повторные операции в объеме ревизии и санации послеоперационной раны и удаление металлокон-

струкции (рис. 4). Одному из них потребовалось выполнение межподвздошно-брюшного вычленения ввиду неэффективности консервативной антибактериальной терапии и резистентной флоры. Некроз краев послеоперационной раны во всех случаях потребовал выполнения хирургического иссечения пораженных тканей с последующим наложением вторичных швов.

Вывих головки металлоимпланта был диагностирован у 4 (13 %) больных. У 3 пациентов по месту жительства ЭП были вправлены закрытым путем. У 1 больного через 2 мес после операции было выполнено открытое вправление в условиях нашего отделения (рис. 5).

Системные осложнения в виде тромбоэмболии ветвей легочной артерии с последующим развитием пневмонии были отмечены у 1 (3 %) пациентки. У 3 (10 %) пациентов наблюдался выраженный лимфостаз нижней конечности на стороне операции, связанный с интраоперационным пересечением и перевязкой бедренной вены. У 2 (7 %) больных в раннем послеоперационном периоде отмечено отсутствие движения и чувствительности по ходу иннервации седалищного нерва. Таким образом, у 11 больных диагностировано 15 различных послеоперационных осложнений.

Обсуждение

Основной целью органосохраняющего хирургического лечения больных с опухолевым поражением костей таза является обеспечение максимального радикализма во время операции и достижение адекватных функциональных и эстетических результатов с целью улучшения качества жизни больного. Однако анатомо-физиологические особенности этой анатомической зоны и ее важное значение в обеспечении функционального статуса больного определяют техническую сложность хирургического лечения [18, 19]. Небольшая распространенность злокачественных сарком костей и мягких тканей в структуре онкологической заболеваемости и их редкая локализация в костях таза и прилежащих анатомических областях определяют небольшое количество работ, посвященных ис-



Рис. 5. Рентгенограмма. Вывих головки эндопротеза
Fig. 5. X-ray. Dislocation of the endoprosthesis head

следованию результатов лечения этой категории больных. Количество пациентов в зарубежных публикациях, пролеченных по данной методике, не превышает 27–47 человек, что определяет необходимость дальнейшего изучения использования методики модульного эндопротезирования параацетабулярной области [15, 16, 20].

Одной из значимых проблем при выполнении операций больным с опухолевым поражением параацетабулярной области является массивная интраоперационная кровопотеря. В нашем исследовании средний объем интраоперационной кровопотери составил 5 520 мл (600–20 000 мл), что сопоставимо с результатами зарубежных авторов. W. Guo et al. [21] приводят средний показатель интраоперационной кровопотери при реконструктивных операциях на костях таза, равный 4 700 мл (1 500–12 000 мл). R.L. Satcher et al. [10] сообщают о 15 пациентах с новообразованиями параацетабулярной области, которым выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение, при этом максимальное значение кровопотери составило 35 000 мл. Необходимо отметить, что выраженная кровопотеря является предрасполагающим фактором для послеоперационных инфекционных осложнений.

Одной из основных проблем эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава являются инфекционные осложнения, развитие которых может быть обусловлено объемом опухолевого очага, подлежащего удалению в пределах здоровых тканей, и, как следствие, выраженный дефицит последних для формирования ложа эндопротеза. Кроме того, дополнительными факторами риска могут являться системная терапия, снижающая иммунитет, а также значимая продолжительность операции. В представленном исследовании послеоперационные осложнения возникли у 11 (37 %) пациентов (инфекционные – у 9, механические – у 4, системные – у 1, общие – у 5). По данным литературы, уровень инфекционных осложнений после подобных вмешательств может достигать 11–47 %. По данным N.E. Fisher et al. [14], общее количество осложнений у 27 больных после операций в объеме резекции костей таза с эндопротезированием вертлужной впадины и тазобедренного сустава составило 32 % (инфекционные – 18 % и неинфекционные – 14 %). Ряд авторов сообщают о развитии послеоперационных осложнений у 50 % больных после хирургического лечения новообразований костей таза, при этом количество инфекционных и неинфекционных осложнений было равным, составляя по 25 % [22–25].

«Механические» осложнения являются проблемой при реконструкции вертлужной впадины, они связаны с нарушением функционирования металлоимпланта, к которым относят нестабильность и вывихи ЭП, а также перипротезные переломы [13].

По данным M. Bus et al. [16], частота «механических» осложнений составила 30 %, из них вывих эндопротеза наблюдался у 10 (21 %), нестабильность – у 3 (6 %), перипротезный перелом – у 4 (9 %) из 47 прооперированных больных. Большая часть вывихов отмечена при использовании монополярной чашки ЭП. С началом применения биполярной чашки количество вывихов сократилось до 4 %. Общая частота «механических» осложнений, по данным литературы, достигает 3–24 % [11, 13, 14, 21]. В нашем исследовании вывих эндопротеза выявлен у 4 (13 %) пациентов. Других осложнений со стороны металлоимплантов не отмечено.

Средний показатель функционального результата после операции по шкале MSTS в нашем исследовании составил 59 %, что сопоставимо с данными литературы – 50–80 % [8, 12, 14–16, 26]. По нашим данным, доля нерадикально выполненных операций (по результатам планового морфологического исследования) с индексом R1 составила 10 %. Край резекции как отрицательный (R0) определен у 27 (90 %) больных, что сопоставимо с результатами других авторов, по данным которых количество радикально выполненных хирургических пособий по поводу опухолевого поражения костей таза составляет 45–83 % [6, 21, 22].

В нашем исследовании прогрессирование наблюдалось в сроки от 6 до 18 мес после операции. По мнению авторов, частота прогрессирования заболевания после параацетабулярных резекций с одномоментной реконструкцией вертлужной впадины составляет 24–44 % [25]. Представленный метод реконструкции костей таза является более простым, сокращая время операции, что снижает частоту послеоперационных осложнений по сравнению с другими методиками [14, 15, 27].

Заключение

В современной онкоортопедии существуют различные хирургические методики реконструкции параацетабулярной области, однако все они характеризуются технической сложностью выполнения, достаточным риском развития послеоперационных осложнений. Модульные системы эндопротезирования параацетабулярной области являются наиболее современной методикой, которая широко используется в специализированных клиниках по всему миру. Главным ее отличием и преимуществом является возможность интраоперационно собрать индивидуальный эндопротез, максимально удовлетворяющий всем особенностям операции и позволяющий планировать края резекции тазовой кости не в зависимости от размеров индивидуально изготовленного металлоимпланта, а определять их интраоперационно в конкретной клинической ситуации. Вышеизложенное доказывает актуальность дальнейшего изучения представленной хирургической методики и проведения более масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia in 2014 (incidence and mortality). Moscow, 2016. 250 p. (in Russian)].
2. Grimer R.J., Chandrasekar C.R., Carter S.R., Abudu A., Tillman R.M., Jeys L. Hindquarter amputation. Bone Joint J. 2013 Jan; 95-B(1): 127–31. doi: 10.1302/0301-620X.95B1.29131.
3. Higinbotham N.L., Marcove R.C., Casson P. Hemipelvectomy: A clinical study of 100 cases with five year follow-up on 60 patients. Surgery. 1966; 59: 706–8.
4. Karakousis C.P., Vezzeridis M.P. Variants of hemipelvectomy. Am J Surg. 1983 Feb; 145(2): 273–7. doi: 10.1016/0002-9610(83)90079-x.
5. Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Волченко Н.Н., Ядрина А.В., Иванова М.В. Модульное эндопротезирование параацетабулярной области при опухолевом поражении вертлужной впадины и тазобедренного сустава. Предварительные результаты. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018; 7(2): 26–32. [Derzhavin V.A., Karpenko V.Y., Bukharov A.V., Volchenko N.N., Yadrina A.V., Ivanova M.V. Modular endoprosthesis replacement of the periacetabular region in the tumor involvement of the acetabulum and hip joint. Preliminary results. Oncology. P.A. Gertsen Herald. 2018; 7(2): 26–32. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog20187226-32.
6. Menendez L.R., Ahlmann E.R., Falkinstein Y., Allison D.C. Periacetabular Reconstruction with a New Endoprosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2009 Nov; 467(11): 2831–7. doi: 10.1007/s11999-009-1043-z.
7. Jeys L.M., Kulkarni A., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M., Abudu A. Endoprosthetic Reconstruction for the Treatment of Musculoskeletal Tumors of the Appendicular Skeleton and Pelvis. J Bone Joint Surg Am. 2008 Jun; 90(6): 1265–71. doi: 10.2106/JBJS.F.01324.
8. Falkinstein Y., Ahlmann E.R., Menendez L.R. Reconstruction of type II pelvic resection with a new peri-acetabular reconstruction endoprosthesis. J Bone Joint Surg Br. 2008 Mar; 90(3): 371–6. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20144.
9. Kim D., Lim J.Y., Shim K.W., Han J.W., Yi S., Yoon D.H., Kim K.N., Ha Y., Ji G.Y., Shin D.A. Sacral Reconstruction with a 3D-Printed Implant after Hemisacrectomy in a Patient with Sacral Osteosarcoma: 1-Year Follow-Up Result. Yonsei Med J. 2017; 58(2): 453–57. doi: 10.3349/ymj.2017.58.2.453.
10. Satcher R.L.Jr., O'Donnell R.J., Johnston J.O. Reconstruction of the Pelvis After Resection of Tumors About the Acetabulum. Clin Orthop Relat Res. 2003 Apr; (409): 209–17. doi: 10.1097/01.blo.0000057791.10364.7c.
11. Aljassir F., Beadel G.P., Turcotte R.E., Griffin A.M., Bell R.S., Wunder J.S., Isler M.H. Outcome after Pelvic Sarcoma Resection Reconstructed with Saddle Prosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2005 Sep; 438: 36–41. doi: 10.1097/00003086-200509000-00009.
12. Barrientos-Ruiz I., Ortiz-Cruz E., Peleteiro-Pensado M. Reconstruction After Hemipelvectomy With the Ice-Cream Cone Prosthesis: What Are the Short-term Clinical Results? Clin Orthop Relat Res. 2017; 475(3): 735–741. doi: 10.1007/s11999-016-4747-x.
13. Witte D., Bernd L., Bruns J., Gosheger G., Harges J., Hartwig E., Zeifang F. Limb-salvage reconstruction with MUTARS® hemipelvic endoprosthesis: A prospective multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(12): 1318–1325. doi: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.
14. Fisher N.E., Patton J.T., Grimer R.J., Porter D., Jeys L., Tillman R.M., Abudu A., Carter S.R. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement. J Bone Joint Surg Br. 2011 May; 93(5): 684–8. doi: 10.1302/0301-620X.93B5.25608.
15. De Paolis M., Biazzo A., Romagnoli C., Ali N., Giannini S., Donati D.M. The Use of Iliac Stem Prosthesis for Acetabular Defects following Resections for Periacetabular Tumors. Scientific World Journal. 2013 Oct 22; 2013: 717031. doi: 10.1155/2013/717031.
16. Bus M., Szafranski A., Sellevold S., Goryn T., Jutte P.C., Braemer A. M., Fiocco M., Streitburger A., Kotrych D., Van de Sande M., Dijkstra S. LUMiC Endoprosthetic Reconstruction After Periacetabular Tumor Resection: Short-term Results. Clin Orthop Relat Res. 2017 Mar; 475(3): 686–695. doi: 10.1007/s11999-016-4805-4.
17. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A System for the Functional Evaluation of Reconstructive Procedures After Surgical Treatment of Tumors of the Musculoskeletal System. Clin Orthop Relat Res. 1993 Jan; (286): 241–6.
18. O'Connor M.I. Malignant pelvic tumors: Limb-sparing resection and reconstruction. Semin Surg Oncol. 1997 Jan-Feb; 13(1): 49–54.
19. Campanacci M., Capanna R. Pelvic malignancies – resections of the pelvic bones. Current concepts of diagnosis and treatment of bone and soft tissue tumors. Berlin: Heidelberg Springer, 1984. P. 359–365.
20. Guzik G. Treatment of metastatic lesions localized in the acetabulum. J Orthop Surg Res. 2016 Apr 28; 11(1): 54. doi: 10.1186/s13018-016-0384-z.
21. Guo W., Li D., Tang X., Yang Y., Ji T. Reconstruction With Modular Hemipelvic Prostheses For Periacetabular Tumor. Clin Orthop Relat Res. 2007 Aug; 461: 180–8. doi: 10.1097/BL0.0b013e31806165d5.
22. Han I., Lee Y.M., Cho H.S., Oh J.H., Lee S.H., Kim H.-S. Outcome after Surgical Treatment of Pelvic Sarcomas. Clin Orthop Surg. 2010; 2(3): 160. doi: 10.4055/cios.2010.2.3.160.
23. Gebert C., Wessling M., Hoffmann C., Roedel R., Winkelmann W., Gosheger G., Harges J. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. J Surg Oncol. 2011 Mar; 103(3): 269–75. doi: 10.1002/jso.21820.
24. Hoffmann C., Gosheger G., Gebert C., Jurgens H., Winkelmann W. Functional results and quality of life after treatment of pelvic sarcomas involving the acetabulum. JBJS. 2006; 88(3): 575–82. doi: 10.2106/00004623-200603000-00017.
25. Карпенко В.Ю., Державин В.А., Шулак М.Ю., Жеравин А.А., Бухаров А.В., Бондарев А.В., Жамгарян Г.С. Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(1): 11–18. [Karpenko V.U., Derzhavin V.A., Shchupak M.U., Zheravin A.A., Bukharov A.V., Bondarev A.V., Zhamgaryan G.S. Reconstruction with modular endoprosthesis after periacetabular resections in patients with pelvic tumors. early results. multicenter report. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(1): 11–18. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-11-18.
26. Jaiswal P.K., Aston W.J., Grimer R.J., Abudu A., Carter S., Blunn G., Briggs T.W., Cannon S. Peri-acetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumours of the acetabulum. J Bone Joint Surg Br. 2008 Sep; 90(9): 1222–7. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.20758.
27. Moura D.L., Fonseca R., Freitas J., Figueiredo A., Casanova J. Reconstruction with iliac pedestal cup and proximal femur tumor prosthesis after wide resection of chondrosarcoma – 10-year follow-up results. Rev Bras Ortop. 2016 Dec 30; 52(6): 748–754. doi: 10.1016/j.rboe.2016.11.007.

Поступила/Received 03.04.2019
Принята в печать/Accepted 04.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Илуридзе Георгий Давидович, врач-онколог, МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-7847-4861.

Бухаров Артем Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкоортопедии, МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Карпенко Вадим Юрьевич, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкоортопедии, МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8280-8163.

Державин Виталий Андреевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкоортопедии, МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4385-9048.

ВКЛАД АВТОРОВ

Илуридзе Георгий Давидович: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Бухаров Артем Викторович: анализ научной работы, разработка концепции научной работы.

Карпенко Вадим Юрьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Державин Виталий Андреевич: анализ научной работы, разработка концепции научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Georgiy D. Iluridze, MD, Oncologist, Orthopedic Oncology Department, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7847-4861.

Artem V. Bucharov, MD, PhD, Senior Researcher, Orthopedic Oncology Department, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Vadim Yu. Karpenko, MD, DSc, Head of Orthopedic Oncology Department, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8280-8163.

Vitaliy A. Derzhavin, MD, PhD, Senior Researcher, Orthopedic Oncology Department, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4385-9048.

AUTHOR CONTRIBUTION

Georgiy D. Iluridze: statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Artem V. Bucharov: analysis of the study results, study conception and design.

Vadim Yu. Karpenko: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Vitaliy A. Derzhavin: analysis of the study results, study conception and design.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Мерзликин Н.В., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Сотников А.А., Парамонова Л.М., Нороева Т.А., Марьина М.Е., Грищенко М.Ю., Саруева А.П., Навасардян В.Г. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование использования доступа Мерзликина–Парамоновой при операциях на печени. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 100–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-100-107.

For citation: Merzlikin N.V., Petrov L.Y., Tskhai V.F., Sotnikov A.A., Paramonova L.M., Noroeva T.A., Maryina M.E., Grishchenko M.Y., Sarueva A.P., Navasardyan V.G. Topographical-anatomical and clinical aspects of the assessment of Merzlikin–Paramonova's approach to liver surgeries. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 100–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-100-107.

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОСТУПА МЕРЗЛИКИНА–ПАРАМОНОВОЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПЕЧЕНИ

Н.В. Мерзликин¹, Л.Ю. Петров¹, В.Ф. Цхай¹, А.А. Сотников¹,
Л.М. Парамонова¹, Т.А. Нороева¹, М.Е. Марьина², М.Ю. Грищенко³,
А.П. Саруева¹, В.Г. Навасардян²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия¹

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

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

Россия, 634034, г. Томск, ул. Нахимова, 3²

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия³

Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115³

Аннотация

Целью исследования является изучение результатов внедрения в клиническую практику доступа Мерзликина–Парамоновой. **Материал и методы.** В эксперименте на 20 трупах проведено изучение топографо-анатомических, пространственных взаимоотношений в ране с учетом критериев оценки по А.Ю. Созон-Ярошевичу. В клинике доступ Мерзликина–Парамоновой применен в лечении 81 пациента с очаговой патологией печени (рак, гемангиома, альвеококк), которым выполнены радикальные и паллиативные оперативные вмешательства. Прослежены ближайшие и отдаленные результаты в сроки до 5 лет после лечения. При всех перечисленных вмешательствах предлагаемый доступ обеспечивал достаточный обзор печени, свободу манипуляций в области крупных желчных протоков, сосудов, в том числе и криоинструментами, возможность выполнения лимфодиссекции и комбинированных операций. **Результаты.** Предложенный доступ для оперативного вмешательства на печени имеет значительные преимущества перед традиционными, обеспечивает хороший обзор для ревизии оперируемого органа как при первичном, так и рецидивном поражении. Использование доступа позволило провести более раннюю активизацию больных, снизить количество послеоперационных осложнений за счет меньшего натяжения раны, скорейшего купирования болевого синдрома и снижения внутриабдоминальной гипертензии, что позволило сократить сроки лечения больных. В отдаленном послеоперационном периоде снижалась частота развития послеоперационных грыж за счет меньшего повреждения нервных окончаний передней брюшной стенки. **Заключение.** Доступ Мерзликина–Парамоновой малотравматичен за счет того, что учитываются иннервация и мышечное строение стенки брюшной полости, а также более физиологичен, что подтверждается низкими показателями осложнений. Хорошая доступность оперируемого органа, возможность для расширения и выполнения радикальных и циторедуктивных операций показали, что доступ создает достаточный простор для ревизии и оперативного вмешательства как в случае первичного, так и метастатического поражения органа. С учетом этого заявленный способ доступа может быть рекомендован для активного внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: очаговое поражение печени, рак печени, операционный доступ, хирургическое лечение.

TOPOGRAPHICAL-ANATOMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF THE ASSESSMENT OF MERZLIKIN-PARAMONOVA'S APPROACH TO LIVER SURGERIES

N.V. Merzlikin¹, L.Y. Petrov¹, V.F. Tskhai¹, A.A. Sotnikov¹, L.M. Paramonova¹,
T.A. Noroeva¹, M.E. Maryina², M.Y. Grishchenko³, A.P. Sarueva¹, V.G. Navasardyan²

Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health, Tomsk, Russia¹

2, Moscovsky Trakt st., 634050, Tomsk, Russia. E-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru¹

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

3, Nakhimova st., 634034, Tomsk, Russia²

Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia³

115, Lenin Ave, 634009, Tomsk, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to assess results of Merzlikin–Paramonova's approach in liver surgeries. **Material and Methods.** The topographical-anatomical and spatial relationships were studied on 20 corpses, taking into account assessment criteria according to A.Yu. Sozon-Yaroshevich. In clinical settings, Merzlikin–Paramonova's approach was applied in the treatment of 81 patients with hepatic diseases (cancer, hemangioma, alveococcosis), who underwent radical and palliative surgeries. Short- and long-term treatment outcomes during a 5 year follow-up were analyzed. Merzlikin–Paramonova's approach provided a sufficient overview of the liver, easy manipulation in the area of large bile ducts and blood vessels, as well as the ability to perform lymphodissection and combined operations. **Results.** The Merzlikin–Paramonova's approach to liver surgeries has significant advantages over traditional surgical approaches, providing a good overview for revision of both primary and recurrent liver lesions. This surgical approach allowed the number of postoperative complications to be reduced due to less wound tension, rapid relief of pain and reduction in intra-abdominal hypertension, thus shortening the treatment time for patients. In the long-term postoperative period, the incidence of postoperative hernias decreased due to less damage to the nerve terminals of the anterior abdominal wall. **Conclusion.** Merzlikin–Paramonova's approach is slightly traumatic due to innervation and muscle structure of the abdominal wall, is more physiological for the patient, and has a low rate of complications. This approach provides a good access to the organ requiring surgery and is able to perform radical cytoreductive surgeries. Merzlikin–Paramonova's approach to liver surgeries can be recommended for active implementation in clinical practice.

Key words: liver lesions, liver cancer, surgical approach, surgery.

Введение

В абдоминальной онкологии и хирургии внимание обращено в первую очередь на разработку показаний к операции и операционную технику, а разрез брюшной стенки интересует лишь в качестве хорошего доступа к оперируемому органу. Однако от выбора хирургического доступа зависят успех лечения пациента, возможность выполнения радикального вмешательства, развитие послеоперационных осложнений и исход оперативного лечения.

Оперативное лечение очаговой патологии печени (рак, гемангиомы, паразитарные заболевания) сопряжено со значительными трудностями из-за расположения органа в труднодоступной анатомической области, выявления патологического процесса в запущенной стадии, что связано с распространением его на соседние органы, кровеносные сосуды и лимфатические протоки.

В настоящее время единственным радикальным способом лечения очаговых заболеваний печени остается хирургическое вмешательство. Одним из основных этапов оперативного лечения является рациональный хирургический доступ, позволяю-

щий обеспечить наибольший простор и возможность лучшего осмотра той области, где надлежит выполнить вмешательство. Хирургическое лечение заболеваний печени осложнено особенностями анатомического расположения органа. Большая часть ее защищена реберным каркасом, из-за чего диафрагмальная поверхность, особенно в области 7–8 сегментов по Куино, кавальные и гилсон-овые ворота, труднодоступны для хирургического вмешательства. У взрослого здорового человека нижний край печени, как правило, не выступает из-под реберной дуги, что значительно затрудняет хирургические манипуляции на этом органе. Кроме того, положение ее может изменяться как в норме, так и при патологических состояниях.

В связи с этим было разработано множество хирургических доступов, отвечающих двум главным принципам: минимальная травматичность и максимальная доступность к органу, что само по себе является взаимоисключающим. Методика хирургического доступа не безразлична для больного, так как для создания широкого обзора пересекаются мышцы живота, что в последующем приводит к их денервации и нарушению кровос-

набжения. Расширение операционного доступа для создания необходимого простора в ране повышает травматизацию окружающих тканей. Кроме того, существует предел – физиологическая дозволенность расширения раны, – переходя который, можно навредить больному. По этой причине предложено множество различных доступов. Их можно разделить на вертикальные, поперечные, косые, комбинированные. Все они имеют свои преимущества и недостатки, поэтому в выборе необходимо учитывать большое количество факторов, в том числе обширность поражения органа, наличие сопутствующей патологии, телосложение больного, предыдущие операции. При всем многообразии доступов отсутствовало единое мнение о требованиях к качеству доступа.

Впервые разработкой критериев оценки доступа занялись на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (ныне СЗМГУ им. Мечникова) под руководством А.Ю. Созон-Ярошевича в 50-х гг. XX века. Целью было определение таких характеристик пространственных взаимоотношений, которые бы позволили комфортно оперировать и при этом максимально снизить травматичность. Результатом этой работы стало определение критериев оценки доступа при различных операциях, которыми руководствуются и в наше время для характеристики новых предлагаемых доступов к оперируемым органам. К ним относятся: угол наклона оси операционного действия, зона

доступности, глубина раны, направление оси операционного действия, угол операционного действия.

В последующие годы в нашей стране и за рубежом изучалось влияние различных доступов на заживление послеоперационной раны и возникновение осложнений в отдаленном периоде [1]. Установлено, что в абдоминальной хирургии поперечные доступы дают меньше осложнений и заживают лучше, чем вертикальные [2–5]. Объясняется это особенностью иннервации брюшной стенки и ходом кожных дерматомов. Иннервируется брюшная стенка шестью нижними межреберными, подвздошно-подчревным и подвздошно-паховым нервами, которые распределяются посегментно и идут в поперечном направлении [6–8]. Поперечные доступы, как правило, проходят параллельно и не пересекают их. С учетом этого факта предложен еще один критерий – физиологичность.

Из всего вышесказанного следует, что для создания доступа к органам брюшной полости необходимо придерживаться следующих требований: наименьшая травматичность, создание достаточного простора в ране для оперативного вмешательства и ревизии, возможность для расширения раны, физиологическая дозволенность, простота и скорость выполнения.

Целью исследования стало изучение результатов внедрения операционного доступа Мерзликина–Парамоновой в клиническую практику.

Материал и методы

На кафедре хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии Сибирского государственного медицинского университета Н.В. Мерзликиным и Л.М. Парамоновой был разработан доступ Мерзликина–Парамоновой для оперативного лечения очаговых заболеваний печени, на который получен патент на изобретение № 2433791 от 31.05.2010.

Предложенный доступ для операций на печени и желчных путях предполагает рассечение брюшной стенки в области эпигастрия справа до переднеподмышечной линии (рис. 1), при этом рассекается правая прямая мышца ближе к сухожильной перемычке второго сегмента, производится пересечение реберной дуги в области X ребра и межреберных мышц в IX межреберье. Кожный разрез проводится от окологрудной линии слева (от середины расстояния между грудиной и среднеключичной линией) на 5 см ниже реберной дуги и продолжается по дуге, направленной вверх и вправо через точку, расположенную в верхней трети расстояния между мечевидным отростком и пупком, до правой окологрудной линии. Затем разрез направляется к хрящевой части X ребра, образуя дугу, направленную вниз, и продолжается вдоль до верхнего края X ребра,

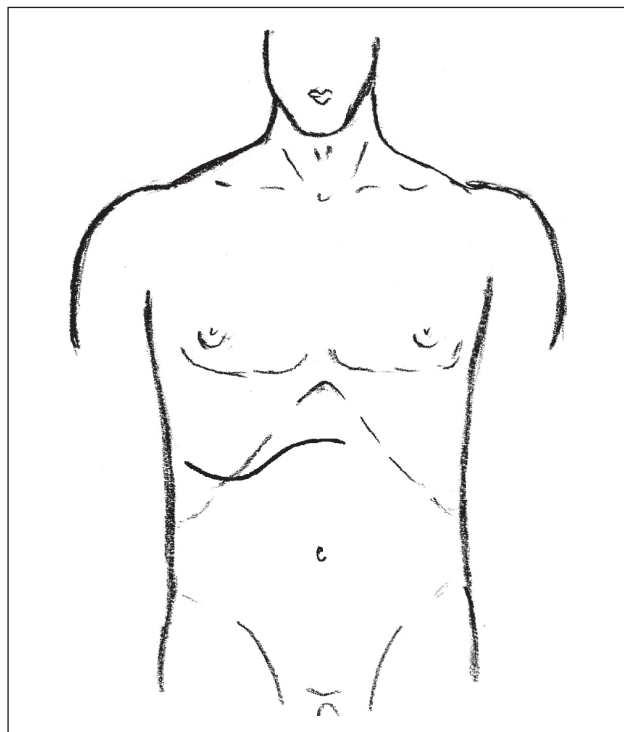


Рис. 1. Доступ Мерзликина–Парамоновой
Fig. 1. Merzlikin–Paramonova's approach

до передней подмышечной линии. В латеральной части раны последовательно рассекают мышцы, поперечную фасцию и брюшину. В медиальной части раны пересекают белую линию живота, поперечную фасцию и брюшину до медиального края левой прямой мышцы живота. Затем пересекают круглую связку печени. При необходимости расширения доступ увеличивают за счет томии хряща X ребра и пересечения межреберных мышц в IX межреберье до передней подмышечной линии, при этом X межреберный нерв остается ниже разреза и не повреждается. Таким образом, не происходит денервация пересеченных мышц, а расширение доступа позволяет уменьшить глубину раны и увеличить угол операционного действия.

В эксперименте по результатам 20 секционных исследований трупного материала были выполнены антропометрические измерения. Длина кожного разреза в среднем составила 26 см, ширина – 16 см. На создание доступа от разреза кожных покровов до вскрытия брюшины уходит около 15 мин. Однако этот показатель субъективен и во многом зависит от опыта хирурга.

Результаты

По описанному доступу получены следующие объективные критерии оценки по А.Ю. Созон-Ярошевичу:

1. Направление оси операционного действия (линия, соединяющая глаз хирурга с наиболее важным объектом вмешательства) при рассечении треугольной, коронарной и серповидной связок и подтягивании за круглую связку позволяет вывести диафрагмальную поверхность печени в рану, в итоге кавальные и портальные ворота становятся доступны для обзора.

2. Глубина раны: согласно А.Ю. Созон-Ярошевичу, максимально допустимой глубиной раны считаются 15–20 см, при большей глубине работа становится невозможной без использования специальных инструментов. В предлагаемом доступе она равна: до гепатодуоденальной связки 4–8 см, в среднем – 6,5 см; до коронарной связки правой доли печени 8–14 см, в среднем – 10,2 см; до коронарной связки левой доли печени 7–12 см, в среднем – 9 см.

3. Угол операционного действия (УОД): оптимальный обзор получается при УОД, равном 90°, минимально допустимый угол – 25°. В описанном доступе до гепатодуоденальной связки УОД равен 80–115°, в среднем – 102°; до коронарной связки правой доли печени – 45–75°, в среднем – 65°; до коронарной связки левой доли печени – 50–70°, в среднем – 67°.

4. Угол наклона оси операционного действия к плоскости раны является наиболее благоприятным при 90°. Показатели угла наклона в нашем доступе: до гепатодуоденальной связки – 90°; до коронарной связки правой доли печени – 50–70°;

в среднем – 65°; до коронарной связки левой доли печени – 55–70°, в среднем – 60°.

Критерий зоны доступности важен тогда, когда дном раны является орган большого размера, измеряется в квадратных сантиметрах [6] и отражает ротационную мобильность печени в области наименее подвижных сегментов (I, VII, VIII). До гепатодуоденальной связки она составляет 100–160 см², в среднем 140 см². Показатели могут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей больного, его возраста, телосложения, избыточного размера одной из долей (декстра-/синистропозиция), локализации патологических изменений и т. д.

Таким образом, исходя из оценочных критериев А.Ю. Созон-Ярошевича, предлагаемый доступ Мерзликина–Парамоновой отвечает всем требованиям.

Мы представляем результаты лечения 81 пациента с очаговыми заболеваниями печени, которые были оперированы в период с 2010 по 2018 г. с применением данного доступа. Возраст больных – 18–76 лет, мужчин было 35, женщин – 46 (табл. 1).

Рак печени и внепеченочных желчных протоков был диагностирован у 27 (33,4 %) пациентов, среди них женщин – 9, мужчин – 18, возраст – 40–76 лет. Больных с холангиоцеллюлярным раком было 18, в том числе с умереннодифференцированной аденокарциномой – 1, с опухолью Клацкина – 4, метастазами из опухолей других локализаций – 4. Из них 11 больным выполнена сегментарная резекция печени в сочетании с криодеструкцией. В 5 наблюдениях произведена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, также дополненная криодеструкцией. Трем больным с опухолью Клацкина осуществлено транспеченочное дренирование по Прадери, в 1 случае произведена криодеструкция опухоли в области ворот печени, выполнить дренирование желчных протоков не удалось из-за полной стриктуры. Семи больным с распространенным процессом (внутриорганные метастазирование и/или прорастание в соседние органы и диафрагму) выполнены эксплоративные операции.

У 24 (29,6 %) больных была диагностирована гемангиома печени, из них женщин – 20, мужчин – 4, возраст – 26–63 года. В 4 случаях выполнены энуклеации гемангиомы с перевязкой питающей сосудистой ножки и криодеструкцией. В 17 случаях произведены сегментарные резекции печени в пределах здоровых тканей с криодеструкцией, чаще всего гемангиома занимала 2–3 сегмента печени и локализовалась в S6–7 правой доли. В 1 случае выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с криодеструкцией: размер самой гемангиомы составлял 15 см, но помимо нее в S6 интраоперационно найден метастаз аденокарциномы до 3 см в диаметре из неизвестного источника. Двум

Таблица 1/Table 1

Характер оперируемой патологии с использованием доступа Мерзликина–Парамоновой
Merzlikin–Paramonova's approach to surgeries on liver

Характер патологии/ Liver diseases	Кол-во больных/ Number of patients
Холангиоцеллюлярный рак печени/ Cholangiocellular liver cancer	18 (22,4 %)
Умереннодифференцированная аденокарцинома/ Moderately differentiated adenocarcinoma	1 (1,2 %)
Рак внепеченочных желчных протоков/ Extrahepatic bile duct cancer	4 (4,9 %)
Метастазы опухолей/ Tumors metastases	4 (4,9 %)
Гемангиома печени/Liver hemangioma	24 (29,6 %)
Альвеококкоз печени/Alveococcosis of the liver	30 (37,0 %)
Всего/Total	81 (100 %)

Таблица 2/Table 2

Характер оперативных вмешательств с использованием доступа Мерзликина–Парамоновой
Surgeries using Merzlikin–Paramonova's approach

Характер операции/ Types of surgery	Кол-во больных/ Number of patients	Летальность/ Mortality
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, криодеструкция/ Extended right hemihepatectomy, cryodestruction	7 (8,6 %)	1 (1,2 %)
Сегментарная резекция печени, криодеструкция/ Segmental resection of the liver, cryodestruction	36 (44,4 %)	1 (1,2 %)
Криодеструкция опухоли печени/ Liver tumor cryodestruction	3 (3,8 %)	-
Энуклеация гемангиомы, криодеструкция/ Hemangioma enucleation, cryodestruction	4 (4,9 %)	-
Циторедуктивная резекция, марсупиализация, криодеструкция паразита/ Cytoreductive resection, marsupialization, parasite cryodestruction	20 (24,8 %)	-
Транспеченочное дренирование/ Transhepatic drainage	4 (4,9 %)	-
Эксплоративная лапаротомия/ Exploratory laparotomy	7 (8,6 %)	-
Всего/Total	81 (100 %)	2 (2,46 %)

Таблица 3/Table 3

Характер осложнений после операций на печени с использованием доступа Мерзликина–Парамоновой
Complications after liver surgery using Merzlikin–Paramonova's approach

Осложнения/ Complications	Количество больных/ Number of patients
Вентральная грыжа/Ventral hernia	2 (2,4 %)
Эвентрация кишечника/Intestinal eventration	1 (1,2 %)
Диастаз краев раны/Diastasis of the wound edges	1 (1,2 %)

пациентам осуществлена криодеструкция гемангиомы из-за невозможности резекции ввиду ее центрального расположения в глубине печени, на границе S6, S5 и S8, в другом случае – в области портальных ворот.

С альвеококкозом печени оперировано 30 (37 %) пациентов, женщин – 17, мужчин – 13, возраст – 18–69 лет. Все больные были с осложненной формой заболевания, в том числе 1 – с прорастанием

паразитарного узла в диафрагму и в забрюшинное пространство, 1 – с прорастанием в диафрагму, забрюшинное пространство, в портальные и кавальные ворота, 5 пациентов – с инвазией в портальные и кавальные ворота. В 8 случаях была произведена резекция печени с криодеструкцией культи по линии резекции, из них 6 операций носили паллиативный характер, 20 больным выполнена циторедуктивная резекция паразитарного очага

с марсупиализацией полости распада и криодеструкцией. Одному пациенту осуществлена правосторонняя гемигепатэктомия с криодеструкцией культи печени. В 1 наблюдении при механической желтухе, обусловленной прорастанием портальных и кавальных ворот, выполнено транспеченочное дренирование с установкой стентов в долевые желчные протоки (табл. 2).

Следует отметить, что при всех перечисленных вмешательствах предлагаемый доступ обеспечивал достаточный обзор печени, свободу манипуляций, в том числе и криоинструментами. К рассечению реберной части X ребра и IX межреберья с целью расширения раны прибегали у 7 больных при расширенной правосторонней гемигепатэктомии.

Пациенты в послеоперационном периоде не нуждались в наркотических анальгетиках через 2 сут после операции, обезболивание проводилось нестероидными препаратами. В связи с этим стала возможной ранняя активизация. Также не наблюдалось ограничение дыхательных экскурсий. Средний период лечения в стационаре составил 10–12 сут.

При анализе частоты послеоперационных осложнений установлено, что эвентрация кишечника возникла у 1 пациентки после криодеструкции метастазов колоректального рака. Возможно, что плохая регенерация послеоперационной раны была связана с низким уровнем общего белка в крови после 18 курсов полихимиотерапии. Диастаз краев раны в 2 см образовался у пациентки после марсупиализации паразитарного узла при осложненном альвеококкозе. Данное осложнение, вероятнее всего, было обусловлено избыточной массой тела (рост – 166 см, вес – 88 кг; ИМТ – 31,93).

В отдаленном послеоперационном периоде отмечены послеоперационные вентральные грыжи у 2 пациентов. У 1 больного после операции по поводу альвеококкоза с метастазом в гепатодуоденальную связку образовалась грыжа небольшого размера – 4×4 см. У 1 пациента после резекции печени по поводу осложненного альвеококкоза с локализацией в S5–8 размер грыжи составил 10×15 см. Осложнения возникли через 3–4 мес после операции и были связаны с несоблюдением рекомендаций: больные не носили послеоперационный бандаж, не ограничивали физические нагрузки.

У остальных больных (70 %) в отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось заживление послеоперационной раны первичным натяжением, келоидных или гипертрофических рубцов не отмечалось. Сроки наблюдения составили 5 лет. Благодаря поперечному направлению линии разреза, то есть параллельно ходу межреберных нервов и линиям Лангера, снижается вероятность атрофии мышц брюшного пресса и достигается хороший косметический эффект. Последнему способствует еще и применение внутрикожных швов на рану (табл. 3).

Умерло 2 (2,46 %) пациента. В обоих случаях причиной смертельных исходов была острая печеночная недостаточность, у 1 больного с диагнозом рак печени – после правосторонней гемигепатэктомии и криодеструкции, второй пациент умер после сегментарной резекции печени по поводу гемангиомы, при этом интраоперационной находкой явился метастаз аденокарциномы из невыявленного источника.

Обсуждение

Такие тяжелые заболевания, как рак, альвеококкоз печени, встречаются в 1,08–50,6 % от всех очаговых поражений печени. Основным методом лечения данных очаговых поражений является хирургическое вмешательство. При этом остро стоит вопрос о возможности проведения обширных резекций печени при вовлечении в процесс портальных и кавальных ворот и крупных желчных протоков [3, 9–11]. При невозможности оперативного вмешательства в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса возможно использование криодеструкции.

Предложенный доступ для оперативного вмешательства на печени меньше повреждает иннервацию передней брюшной стенки [12], что не приводит к атрофии мышц брюшного пресса и не способствует развитию послеоперационных грыж. Он дает возможность полной ревизии оперируемого органа. Ранний послеоперационный период протекал менее болезненно за счет меньшего натяжения раны [13], что способствовало быстрому восстановлению функции кишечника, снижению внутриабдоминальной гипертензии [14] и более ранней активизации больного [15], а следовательно, снижению частоты сердечно-легочных и тромбоэмболических осложнений. Хорошая регенерация раны, отсутствие гнойных осложнений уменьшали длительность пребывания больного в стационаре за счет снижения количества послеоперационных осложнений.

Таким образом, доступ Мерзликина–Парамоновой малотравматичен благодаря рассмотрению анатомических особенностей строения стенки брюшной полости. Из этого следует, что он физиологичен для больного, подтверждением тому служит низкий показатель осложнений. Пространственные взаимоотношения в ране, возможность для ее расширения показали, что доступ создает достаточный простор для ревизии и оперативного вмешательства. С учетом этого заявленный способ доступа может быть рекомендован для активного внедрения в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, несмотря на большую длину, доступ Мерзликина–Парамоновой менее травматичен, чем комбинированные и вертикальные

доступы. Благодаря анатомическим особенностям строения стенки брюшной полости он более физиологичен для больного. Изучение пространственных взаимоотношений в ране по критериям А.Ю. Созон-Ярошевича показало, что доступ создает достаточ-

ное операционное поле, имеется возможность для расширения раны с помощью пересечения X ребра и рассечения IX межреберья. Низкий показатель послеоперационных осложнений свидетельствует о безопасности данного доступа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Агдулин М.И., Агдулин Т.И.* Верхне-срединная лапаротомия – адекватный доступ при операциях на печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2008; 13(3): 37. [Agdulin M.I., Agdulin T.I. Upper midline laparotomy – adequate access for liver operations. *Annals of surgical hepatology.* 2008; 13(3): 37. (in Russian)].
2. *Золотарева Т.В.* О разрезах на передней брюшной стенке. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 1954; 2: 53–58. [Zolotareva T.V. On cuts on the anterior abdominal wall. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1954; 2: 53–58. (in Russian)].
3. *Мерзликин Н.В., Альперович Б.И., Бражникова Н.А.* Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени. Томск; 2015. 468 с. [Merzlikin N.V., Al'perovich B.I., Brazhnikova N.A. Guide-line to the surgery of focal parasitic liver diseases. Tomsk, 2015. 468 c. (in Russian)].
4. *Вирвич В.И., Радивилко К.С.* Обоснование клинического применения верхней поперечной лапаротомии в эксперименте. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 25(4): 126–130. [Virvich V.A., Radivilko K.S. Substantiation of clinical application of the top cross-section laparotomy in experiment. *Siberian Medical Journal.* 2010; 25(4): 126–130. (in Russian)].
5. *Halm J.A., Lip H., Schmitz P.I., Jeekel J.* Incisional hernia after upper abdominal surgery: a randomized controlled trial of midline versus transverse incision. *Hernia.* 2009 Jun; 13(3): 275–80. doi: 10.1007/s10029-008-0469-7.
6. *Созон-Ярошевич А.Ю.* Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. М., 1954. 13–39. [Sozon-Yaroshevich A.Yu. Anatomical and clinical justification of surgical access to internal organs. Moscow, 1954. 13–39. (in Russian)].
7. *Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В.* Топографическая анатомия и оперативная хирургия. М., 2014; 2: 17–19. [Sergiyenko V.I., Petrosyan E.A., Frauchi I.V. Topographic anatomy and operative surgery. Moscow, 2014; 2: 17–19. (in Russian)].

8. *Соколов А.М.* О расстройствах функции мышц брюшного пресса после некоторых лапароскопических разрезов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 1954; 2: 58–64. [Sokolov A.M. About disorders of the abdominal muscles after some laparoscopic incisions. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 1954; 2: 58–64. (in Russian)].
9. *Альперович Б.И.* Хирургия печени. М., 2010. 352 с. [Al'perovich B.I. Surgery of Liver. Moscow, 2010. 352 p. (in Russian)].
10. *Мазитова М.И., Мустафин Э.Р.* Fast Track хирургия – мультимодальная стратегия ведения хирургических больных. *Казанский медицинский журнал.* 2012; 93(5): 799–802. [Mazitova M.I., Mustafin E.R. Fast track surgery – a multimodal strategy for managing surgical patients. *Kazan medical journal.* 2012; 93(5): 799–802. (in Russian)].

11. *Афанасьев С.Г., Тузиков С.А.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
12. *Labas P., Cambal M., Fillo J.* The advantage of transverse laparotomy closed with continuous absorbable single-layer stitch. *Przegl Lek.* 2003; 60(6): 407–8.
13. *Ishida H., Sobajima J., Yokoyama M., Nakada H., Okada N., Kumamoto K., Ishibashi K.* Comparison Between Transverse Mini-Incision and Longitudinal Mini-Incision for the Resection of Locally Advanced Colonic Cancer. *Int Surg.* 2014 May-Jun; 99(3): 216–22. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00268.1.
14. *Lindgren P.G., Nordgren S. R., Öresland T., Hultén L.* Midline or transverse abdominal incision for right-sided colon cancer – a randomized trial. *Colorectal Disease.* 2001; 3(1): 46–50. doi: 10.1111/j.1463-1318.2001.00203.x.
15. *Brown S.R., Goodfellow P.J., Adam I.J., Shorthouse A.J.* A randomised controlled trial of transverse skin crease vs. vertical midline incision for right hemicolectomy. *Techniques in Coloproctology.* 2004; 8(1): 15–18. doi: 10.1007/s10151-004-0044-x.

Поступила/Received 05.12.2019

Принята в печать/Accepted 19.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерзликин Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-5978-3685.

Петров Лев Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия).

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

Сотников Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия).

Парамонова Люция Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия).

Нороева Туяна Алексеевна, клинический ординатор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия).

Марьяна Марина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая хирургическим отделением, ОГАУЗ «Городская больница № 3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск, Россия).

Грищенко Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия).

Саруева Анастасия Павловна, клинический ординатор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» (г. Томск, Россия).

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Мерзликин Николай Васильевич: разработка концепции и дизайна исследования.

Петров Лев Юрьевич: написание рукописи.

Цхай Валентина Федоровна: критическая редакция с внесением важного интеллектуального содержания.
Сотников Алексей Алексеевич: сбор и интерпретация данных.
Парамонова Люция Михайловна: разработка концепции и дизайна исследования.
Нороева Туяна Алексеевна: сбор и интерпретация данных.
Марьина Марина Евгеньевна: составление черновика рукописи.
Грищенко Максим Юрьевич: статистическая обработка данных.
Саруева Анастасия Павловна: сбор и интерпретация данных.
Навасардян Вреж Грачович: сбор и интерпретация данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolai V. Merzlikin, MD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of Russian Ministry of Health (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5978 -3685.
Lev Yu. Petrov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with a Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of Russian Ministry of Health (Tomsk, Russia).
Valentina F. Tskhai, MD, Professor, Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Russian Ministry of Health (Tomsk, Russia).
Aleksei A. Sotnikov, MD, Professor (Tomsk, Russia).
Lutsiya M. Paramonova, MD, PhD, Associate Professor (Tomsk, Russia).
Tuyana A. Noroeva, MD, Resident, Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Russian Ministry of Health (Tomsk, Russia).
Marina E. Maryina, MD, PhD, Head of Surgical Department, City Hospital No. 3 named by B.I. Alperovich (Tomsk, Russia).
Maxim Yu. Grishchenko, MD, PhD, Head of Oncology Department, Tomsk Regional Oncology Dispensary (Tomsk, Russia).
Anastasia P. Sarueva, MD, Resident, Department of Surgical Diseases with the Course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Russian Ministry of Health (Tomsk, Russia).
Vrezh G. Navasardyan, MD, Surgeon, Surgical Department, City Hospital No. 3 named by B.I. Alperovich (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Nikolai V. Merzlikin: study conception and design.
Lev Yu. Petrov: manuscript writing.
Valentina F. Tskhai: critical revision of manuscript for important intellectual content.
Aleksei A. Sotnikov: data collection, data analysis.
Lutsiya M. Paramonova: study conception and design.
Tuyana A. Noroeva: data collection, data analysis.
Marina E. Maryina: drafting the manuscript.
Maxim Yu. Grishchenko: statistical analysis.
Anastasia P. Sarueva: data collection, data analysis.
Vrezh G. Navasardyan: data collection, data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-108-115
УДК: 616-006.6-091.8:615.832/.849:577.2

Для цитирования: Юнусова Н.В., Федоров А.А., Старцева Ж.А., Yeon J.H. Абскопальный эффект радиотерапии и гипертермии: роль внеклеточных везикул. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 108–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-108-115.

For citation: Yunusova N.V., Fedorov A.A., Startseva Zh.A., Yeon J.H. Abscopal effect of radiotherapy and hyperthermia: role of exosomes. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 108–115. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-108-115.

ABSCOPAL EFFECT OF RADIOTHERAPY AND HYPERTHERMIA: ROLE OF EXOSOMES

N.V. Yunusova^{1,2}, A.A. Fedorov¹, Zh.A. Startseva¹, J.H. Yeon^{3,4}

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

5, Kooperativny str., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt, 634050, Tomsk, Russia²

Center for BioMicrosystems, Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Seoul, Republic of Korea³

5, Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02792, Republic of Korea³

Department of Integrative Biosciences, University of Brain Education, Cheonan, Republic of Korea⁴

Cheonan, 31228, Republic of Korea⁴

Abstract

The review presents data on the role of ionizing radiation/hyperthermia as modulating factors in exosome secretion/composition. Tumor-derived exosomes are important participants in the formation of the tumor microenvironment. They modulate the inflammatory response in the tumor, influence the capability of fibroblasts and mesenchymal cells to differentiate into myofibroblasts, trigger the angiogenic process, promote epithelial to mesenchymal transformation of tumor cells and form the pre-metastatic niches. The review describes the mechanisms of behavior of the recipient tumor cells receiving exosomes from irradiated cells, including activation of Akt signaling, stabilization of MMP9/MMP2, and enhancement of exosome-mediated motility. In vitro models demonstrate the efficacy of exosomes from mesenchymal stem cells (MSC) to modulate both direct and abscopal effects of radiation therapy/hyperthermia. Exosomes derived from MSC are the most attractive carriers for the delivery of proteins, miRNAs, drugs, and metals to the recipient tumor cells. MSC-derived exosomes potentiate the efficacy of both radiotherapy and hyperthermia in vitro studies. However, some important aspects regarding a) the most effective options for administering MSC/MSC exosomes to modulate radiotherapy/hyperthermia; b) radiation dose; c) options of hyperthermia; d) detailed mechanisms of the effect of irradiated MSC-derived exosomes on the tumor microenvironment and cancer cells, still remain poorly understood.

Key words: radiotherapy, hyperthermia, abscopal effect, malignant tumors, extracellular vesicles, exosomes.

АБСКОПАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ РАДИОТЕРАПИИ И ГИПЕРТЕРМИИ: РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

Н.В. Юнусова^{1,2}, А.А. Федоров¹, Ж.А. Старцева¹, J.H. Yeon^{3,4}

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

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5¹. E-mail: Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²

Россия, г. Томск, 634050, Московский тракт, 2²

Center for BioMicrosystems, Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), Seoul, Republic of Korea³

5. Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02792, Republic of Korea³

Department of Integrative Biosciences, University of Brain Education, Cheonan, Republic of Korea⁴

Cheonan, 31228, Republic of Korea⁴

Аннотация

В обзоре представлены обобщенные данные о роли ионизирующего излучения/гипертермии как модулирующих факторов в секреции/составе экзосом. Опухолевые экзосомы являются важными участниками формирования микроокружения опухоли путем модуляции воспалительного ответа в опухоли, влияния на дифференцировку фибробластов и мезенхимных клеток в миофибробласты, запуска ангиогенного процесса, стимулирования эпителиально-мезенхимальной трансформации и формирования опухолевых прениш. Описаны некоторые механизмы поведения опухолевых клеток-реципиентов, получающих экзосомы от облученных клеток, включая активацию передачи сигналов Akt, стабилизацию MMP9/MMP2, усиление опосредованной экзосомами подвижности. Модели *in vitro* продемонстрировали эффективность экзосом из мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для модуляции как прямого воздействия радиации/гипертермии, так и усиления абскопального эффекта. Экзосомы, полученные из MSC, являются наиболее привлекательным носителем для доставки белков, микроРНК, лекарств, металлов к опухолевым клеткам реципиента. Экзосомы MSC усиливают эффекты как лучевой терапии, так и гипертермии в экспериментальных исследованиях. Тем не менее остается ряд важных вопросов, касающихся: а) наиболее эффективных вариантов введения экзосом MSC для модуляции лучевой терапии/гипертермии; б) дозы ионизирующего излучения; в) вариантов гипертермии; г) детальных механизмов воздействия экзосом из облученных МСК на опухолевые клетки и микроокружение опухоли.

Ключевые слова: радиотерапия, гипертермия, абскопальный эффект, злокачественные опухоли, внеклеточные везикулы, экзосомы.

The abscopal effect of radiation therapy (radiation therapy in combination with modifiers, in particular, with hyperthermia) is the non-targeted effect of radiation suggesting the transmission of radiation signals from irradiated to non-irradiated cells. A somewhat different interpretation of this term suggests regression of distant tumor sites after localized irradiation [1, 2]. The abscopal effect is also described for other local physical effects, for example, hyperthermia treatment [3]. It is believed that the mechanisms underlie the abscopal effect are as follows (Fig. 1):

1. Intercellular interaction («gap junction»), including a p53-mediated path of the damage signal.

2. Another mechanisms associated with the secretion of mediators into the culture medium (reactive oxygen species, cytokines, hormones, growth factors, DNA fragments, extracellular vesicles (EVs), including exosomes).

The origin, structure and composition of exosomes

Most researchers distinguish 2 different subtypes of extracellular vesicles (EVs): microvesicles and exosomes. They differ significantly in morphology, biophysical characteristics (shape, size, optical density), biogenesis and functions. Exosomes are homogeneous group of membrane vesicles ranging in size from 30 to 100 nm with a cup-like morphology of endosomal origin secreted by all types of cells. Microvesicles, also called microparticles, are much larger extracellular particles with diameters from 100 to 1000 nm in various shapes. The composition of microvesicles is more complex and heterogeneous. Since exosomes are most reported in the context “abscopal effect”, in our review we will discuss this type of EVs. The protein ensemble of exosomes secreted by various types of cells is systematized in the ExoCarta database. Various classes of exosomal proteins have been identified: adhesion molecules (integrins), membrane transport/

transfer proteins (annexins, proteins of the Rab family), cytoskeleton proteins, tetraspanin (CD63, CD9, CD81, etc.), antigen-presenting molecules (proteins I and II histocompatibility class), enzymes (proteases, pyruvate kinase), death receptors (TNF α , TRAIL), cytokines, heat shock proteins and tumor antigens (CEA, HER2). The lipid composition of exosomes has been much less studied, but lipids are believed to be important for maintaining their shape, plasticity, stability and functional activity. The main lipids of EVs are sphingomyelin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, gangliosides and phosphatidylinositol, as well as lysobiphosphatidic acid, which determine the high stability of exosomes in the blood and other biological fluids, and also protect the contents of exosomes (functionally active miRNAs and other non-coding RNAs, proteins) from destruction [4]. The main recipients of exosomes are cells of hematopoietic origin, fibroblasts, endothelial and tumor cells [5].

The effect of ionizing radiation on the secretion of exosomes

Ionizing radiation is one of the main environmental factors that induce cellular stress. An accumulation of reactive oxygen species, nitric oxide and cytokines can be observed as an additional mechanisms of the adverse effect of radiation. Moreover, it was shown that X-ray irradiation itself induces exosome secretion by various types of tumor cells (MCF-7, FaDu, BHY) [6, 7]. The expression level of genes including Alix, Rab27a, Rab27b, TSPA8, and CD63 as well as the protein level of CD63 in X-ray-treated MCF-7 cells increased with increasing X-ray dose ($p < 0.05$). In comparison with untreated cells, the total exosomal protein level, acetylcholinesterase activity, size and zeta-potential values of exosomes from irradiated cells increased ($p < 0.05$). Data suggest X-ray could activate exosome biogenesis and secretion in MCF-7 cells in a dose-dependent way [6].

The effect of ionizing radiation on the exosome composition

Exosomes from non-irradiated tumor and non-tumor cells contain both radiosensitizing and radioresistance factors (miRNAs, proteins) [8–10]. The most complete picture of changes in the protein composition of tumor cell exosomes after exposure to ionizing radiation is provided by proteomics. The most over-expressed exosomal proteins from irradiated cells (cell cultures of HPV-negative squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) – FaDu) involved in the transcription, translation, cell division, protein folding (chaperones) and proteasome complex proteins were detected. The authors suggest that cell cycle arrest and blockade of transcription/translation are the main responses of cells to ionizing radiation. Therefore, the presence of transcription/translation/protein folding factors and proteins of ubiquitin-dependent protein degradation system in the exosome cargo secreted from irradiated cells may reflect the dynamic adapta-

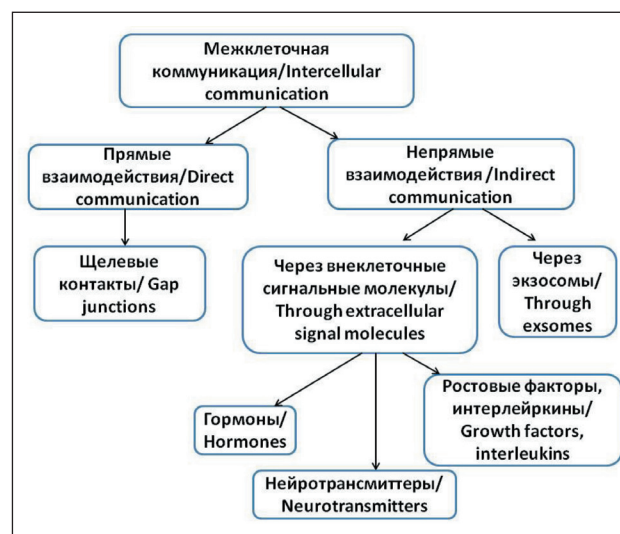


Рис. 1. Механизмы межклеточной коммуникации
Fig. 1. Mechanisms of intercellular communication

tion of cells to stress. Perhaps through secretion of exosomes, cells try to remove excess/unnecessary components. Also, the presence of signaling factors (RABs and RASs proteins) related with GTPases in exosomes may reflect the stress-induced response triggered in cells exposed to radiation [11].

Data obtained by L. Mutschelknaus et al. (2017) on HNSCC cell cultures showed that exosomes derived from cancer cells modify the motility of tumor cells and metastasis. The authors demonstrated the association of radiation changes in exosomes with their ability to stimulate the migration of recipient HNSCC cells. Exosomes isolated from irradiated donor cells increase HNSCC BHY and FaDu cell motility. The studies revealed activation of Akt signaling in recipient cells, which manifested through increased activity of phospho-mTOR, phospho-rpS6 proteases and stability of matrix metalloproteinases (MMP2/9). The inhibition of Akt signaling at the level of internalization of exosomes by tumor recipient cells (by dynamin) blocked this effect. Thus, it can be assumed that Akt signaling is a key point in exosome-mediated migration. Proteomic analysis of exosomes isolated from irradiated and non-irradiated BHY donor cells revealed 39 elevated and 36 decreased proteins. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), heat shock proteins (HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1) are candidate proteins, which are upregulated in exosomes after irradiation and activate Akt signaling way, stabilize MMP2/MMP9, enhance exosome-mediated motility as well as metastasis. [11]. FGFR1 is overexpressed in 75 % of HPV-negative patients with HNSCC, correlates with poor overall, disease-free survival, and induces radiation resistance in glioblastoma cells [12, 13].

Numerous miRNAs detected in circulating exosomes before radiation therapy (miRNA-493, miRNA-323a, miRNA-411, miRNA-494, miRNA-379,

miRNA-654, miRNA-409) are associated with the effectiveness of prostate cancer radiotherapy (carbon ion radiotherapy). Repeated measurements of miRNA-654 and miRNA-379 can be used to conveniently monitor the effectiveness of radiation therapy in these patients [2, 14]. Radiation-induced miRNA-208a, a marker of the radioresistance of lung cancer and a promising therapeutic target, was detected in circulating exosomes [2].

The abscopal effect of hyperthermia: the role of extracellular vesicles/exosomes [15–18]

Many recent studies have demonstrated that combination of hyperthermia and chemotherapy enhances the anti-tumor effect of tumor-cell- and non-tumor-cell-derived exosomes [15–18]. To heat biological objects, various sources of energy, such as microwave ablation, radiofrequency ablation, laser thermal ablation, and ultrasonic ablation can be used. Microwave ablation (MVA) and radiofrequency ablation (RFA) are widely used both in vivo and in vitro studies. However, these are mainly experimental studies [19].

The mechanisms of anti-tumor activity of exosomes derived from cells undergoing hyperthermia have been poorly studied, but there is evidence that under such conditions exosomes can accumulate and transport drugs, a complex of chemokines, heat shock proteins, microRNAs that promote apoptosis, induce redistribution of lymphocyte fractions, etc. [16–18]. In addition, active endocytosis of magnetic particles packed in exosomes by a tumor cells was detected in vitro. This process accelerated tumor ablation through hyperthermia induced by an external magnetic field

[19]. There are sufficient data indicating the feasibility of using thermal ablation in the treatment of osteosarcomas. The abscopal antitumor effect of hyperthermia on the Walker-256 carcinosarcoma was found [3, 20].

Besides tetraspanins and integrins, the exosome membrane contains a complex of proteases. Tetraspanin-associated proteases, which mainly include ADAM10, ADAM17 and matrix metalloproteinases (MMPs), are important for tumor invasion, metastasis, and chemoresistance [21–25]. Overexpression of MMP2/MMP9 gelatinases after incubation of tumor recipient cells with exosomes from irradiated donor cells is considered to be one of the main mechanisms of the non-target effect of radiotherapy [11]. Secreted MMPs (MMP1, MMP13, MMP2, MMP9, MMP3, MMP10, MMP7) and membrane-bound MMPs (MMP14, MMP24, MMP25) were detected in exosomes. MMP2 and MMP9 gelatinases are the most studied enzymes. Also, EVs contain an inducer of MMPs – EMMPRIN (CD147), as well as MMPs inhibitors TIMP1, TIMP2 and TIMP3 [22–24, 26]. Both immature and mature forms of MMP2, MMP9, MMP14 with proteolytic activity were detected in EVs, including exosomes derived from tumor- and non-tumor-derived cell lines [27]. Substrates for MMPs are type IV collagen, elastin, fibronectin and laminin, as well as cell surface proteins E-cadherin, fibrin and interleukin-1. Thus, they modulate the interaction of cells and extracellular matrix. It is believed that exosomes transfer MMP2, MMP3, and MMP9 from primary tumors to the lymph nodes and lung tissue [21,

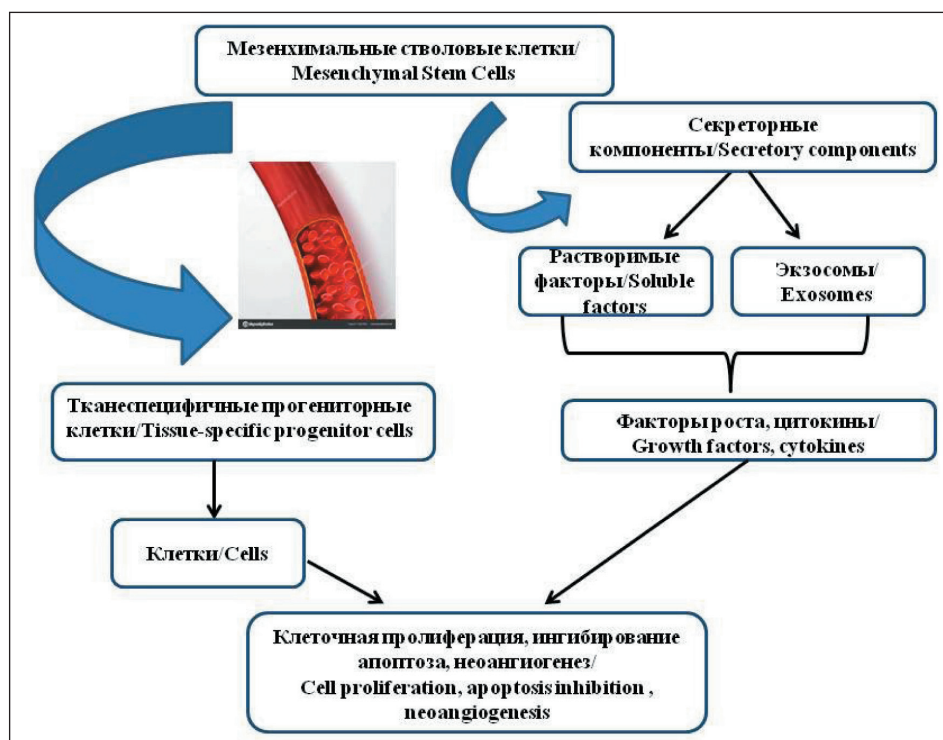


Рис. 2. Механизмы регенеративных эффектов мезенхимальных стволовых клеток
Fig. 2. Mechanisms of the regenerative effects of mesenchymal stem cells

25]; however, the role of vesicular metalloproteinases and their inhibitors in the formation and progression of malignant tumors has been poorly studied. The effects of ionizing radiation and hyperthermia are practically unexplored.

Exosomes from multipotent mesenchymal stem cells potentiate the effect of both radiotherapy and hyperthermia

Exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) are the most attractive carriers for delivery of proteins, miRNAs, drugs, metals to recipient tumor cells due to effective biocompatibility, reduced immunogenicity (reduced expression of MHI I and II), small size and ability to cross the blood-brain barrier. In addition, methods for culturing human MSCs from various sources (bone marrow, adipose tissue) and isolating exosomes from cell cultures are well established. It has long been shown that MSCs from various sources stimulate tissue regeneration, including bone, skeletal muscle, myocardium, liver, and nervous tissue. The mechanisms of this effect are presented in Fig. 2. They include:

1. Integration of transplanted MSCs into recipient tissues with the formation of progenitor tissue-specific stem cells.
2. Secretory activity of MSCs, including the secretion of both soluble factors and factors in the composition of EVs/exosomes.

Among the growth factors mediated by MSCs, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), nerve growth factor (NGF), glial cell neurotrophic factor (GDNF), platelet growth factor (PDGF-BB), TGFβ and others factors were identified [28]. Exosomes derived from MSCs will have a trophic effect and stimulate proliferation and angiogenesis [29]. Thus, exosomes obtained by culturing MSCs from bone marrow attenuated radiation-induced bone loss in a rat model that was similar to transplantation of MSCs. Among the mechanisms that explain this phenomenon, the contribution of exosomes to the antioxidant status, restoration of DNA damage, proliferation and aging of recipient cells, as well as induction of angiogenesis was described. The positive effect of exosomes on the differentiation potential of irradiated MSCs with the predominance of their osteogenic differentiation in experiments both *in vitro* and in rat models was also revealed [30].

Both MSCs and cancer cells, including cancer stem cells, can secrete EVs with a mutual metabolic effect on oncogenesis, as a result of which exosomes from heterogeneous MSCs of various origins contain various unique factors with different effects on tumor cells [28]. A number of studies indicate the tumor-stimulating effect of exosomes from MSCs. On the other hand, human umbilical cord MSC-derived exosomes protected against cisplatin-induced nephrotoxicity and stimulated cell proliferation [31]. A good antitumor effect of MSC exosomes after incubation with taxol

was shown. Taxol-loaded exosomes were isolated and incubated with various highly metastatic human cell lines. Although the control MSC exosomes almost did not inhibit tumor growth, exposure to taxol-loaded exosomes was associated with cytotoxicity reaching 80–90 %, indicating a specific and more effective targeting of the tumor. Systemic intravenous use of MSC-derived exosomes loaded with taxol revealed a decrease in subcutaneous primary tumors of more than 60 %, as well as a significant reduction in metastases of MDA-hyb1 in the lungs, liver, spleen and kidneys. The effect of MSC exosomes was similar to that observed for taxol, although the concentration of taxol in exosomes was approximately 1000 times lower [28]. V.A. Farias et al. (2018) revealed a significant reduction in both the primary tumor and metastatic foci of subcutaneous xenografts of A375 human melanoma (NOD/SCID-gamma mice) treated with combination of MSC and radiation therapy. The most significant antitumor/antimetastatic effect was observed when MSC was used before radiation therapy or simultaneously with radiation therapy. The authors suggested that this effect might be due to exosomes secreted by MSC. To simulate this effect *in vitro*, a comparative proteomic analysis of exosomes from unirradiated and irradiated at a dose of 2 Gy MSC was performed. Among the most representative clusters of exosomes originating from irradiated MSC, clusters of cell adhesion of leukocytes and cell localization were identified. Proteins typical for these clusters included annexins and integrins such as ANXA1, ANXA2, ITGB1, ITGA3, FN1, CTNNA1, APOB, which can activate the adhesion of exosomes and leukocytes to tumor cells, thus leading to inhibition of tumor growth and metastasis [32]. The use of iron oxide-associated exosomes from MSCs of various origins (adipose tissue, bone marrow, dental pulp, human umbilical cord cells) is promising for ablation of tumor cells using magnetic hyperthermia [18].

Options for the internalization of exosomes: as one of the reasons for the presence/absence of an abscopal effect *in vitro* and *in vivo*

Currently, several variants of the interaction of exosomes with recipient cells have been described. Exosome uptake mechanisms may include:

- ligand-receptor interactions without membrane fusion (antigen presentation);
- fusion of exosome membranes and target cells, leading to the transfer of proteins anchored in the vesicular membrane to the plasma membrane of the recipient cell;
- internalization of exosomes by endocytosis (all fragments of exosomes are translocated into the cell);
- impact of the components of exosomes on the cell after their lysis in the extracellular environment (at low pH, for example, in the tumor microenvironment) [4].

Thus, it can be assumed that the effect of exosomes at the cellular and whole body levels significantly depends on the option of internalization of exosomes. Visualization of exosome uptake by endotheliocytes, macrophages, hepatocytes, tumor and other types of cells using confocal laser microscopy is quite common. Exosomes isolated by various methods are suitable for this study. 3D data reconstruction allowed researchers to demonstrate EVs internalization and cellular localization. EVs internalization has been observed by means of confocal microscopy after staining with different fluorescent lipid membrane dyes including rhodamine, DiD, DiI, PKH26, PKH67. Membrane-permeable compounds are also used for EVs staining [33]. Several sub-populations of exosomes (external adherent exosomes, internalized exosomes, co-localized exosomes) can be detected using Amnis ImageStream® X Mk II, which combines the speed, sensitivity and phenotyping of flow cytometry with detailed images and the functionality of microscopy [34–36].

Conclusion

Exosomes are nanosized vesicles that can deliver bioactive cargo, including lipids, growth factors and their receptors, proteases, signaling molecules, mRNAs and miRNAs released from donor cells to recipient cells. Tumor exosomes are important participants in the formation of the tumor microenvironment by (a) modulating the inflammatory response in the tumor (b) influencing the differentiation of fibroblasts

and mesenchymal cells into myofibroblasts, (c) triggering the angiogenic process, (d) stimulating the epithelial-mesenchymal transformation, (e) forming tumor preinvasions. Therefore, understanding of exosome-mediated signaling between the tumor and their microenvironment and identifying factors that influence this relationship is critical for improving antitumor therapy. The role of ionizing radiation as a modulating factor in exosome secretion is not well understood. In vitro models have shown the efficacy of exosomes from mesenchymal stem cells (MSC) (unloaded, loaded with various antitumor drugs, metals, etc.) to modulate the direct effect of radiation/hyperthermia and enhance the abscopal effects. Some mechanisms of the behavior of recipient tumor cells receiving exosomes from irradiated cells were described. These mechanisms include the activation of Akt signaling, stabilization of MMP2/MMP9, and enhancement of exosome-mediated motility. Exosomes obtained from MSC are the most attractive carriers for the delivery of proteins, miRNAs, drugs, metals to recipient tumor cells. MSC exosomes potentiate the effects of both radiotherapy and hyperthermia in experimental studies. However, many important issues regarding a) the most effective options to administering MSC/MSC exosomes to modulate radiotherapy/hyperthermia; b) doses of ionizing radiation; c) variants of hyperthermia; d) detailed mechanisms of the action of exosomes from irradiated MSCs on tumor cells and tumor microenvironment remain to be studied.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siva S., Lobachevsky P., MacManus M.P., Kron T., Möller A., Lobb R.J., Ventura J., Best N., Smith J., Ball D., Martin O.A. Radiotherapy for non-small cell lung cancer induces DNA damage response in both irradiated and out-of-field normal tissues. *Clin Cancer Res.* 2016 Oct 1; 22(19): 48174826. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0138.
2. Tang Y., Cui Y., Li Z., Jiao Z., Zhang Y., He Y., Chen G., Zhou Q., Wang W., Zhou X., Luo J., Zhang S. Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016 Jan 12; 35: 7. doi: 10.1186/s13046-016-0285-3.
3. Wang H., Zhang L., Shi Y., Javidiparsijani S., Wang G., Li X., Ouyang W., Zhou J., Zhao L., Wang X., Zhang X., Gao F., Liu J., Luo J., Tang J. Oncol Lett. Abscopal antitumor immune effects of magnet-mediated hyperthermia at a high therapeutic temperature on Walker-256 carcinomas in rats. *Oncol. Lett.* 2014 Mar; 7(3): 764770. doi: 10.3892/ol.2014.1803.
4. Tamkovich S.N., Tutanov O.S., Laktionov P.P. Exosomes: Generation, Structure, Transport, Biological Activity, and Diagnostic Application. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2016; 10 (3): 163–173. doi: 10.1134/S1990747816020112.
5. Yunusova N.V., Tugutova E.A., Tamkovich S.N., Kondakova I.V. The Role of Exosomal Tetraspanins and Proteases in Tumor Progression. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2018; 12(3): 191202. doi: 10.1134/S1990750818030095.
6. Jabbari N., Nawaz M., Rezaie J. Ionizing Radiation Increases the Activity of Exosomal Secretory Pathway in MCF-7 Human Breast Cancer Cells: A Possible Way to Communicate Resistance against Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 25; 20(15). pii: E3649. doi: 10.3390/ijms20153649.
7. Jelonek K., Widlak P., Pietrowska M. The Influence of Ionizing Radiation on Exosome Composition, Secretion and Intercellular Communication. *Protein Pept Lett.* 2016; 23(7): 65663. doi: 10.2174/0929866523666160427105138.
8. Luo A., Zhou X., Shi X., Zhao Y., Men Y., Chang X., Chen H., Ding F., Li Y., Su D., Xiao Z., Hui Z., Liu Z. Exosome-derived miR-339-5p mediates radiosensitivity by targeting Cdc25A in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2019 Jun; 38(25): 49905006. doi: 10.1038/s41388-019-0771-0.
9. Dai X., Liao K., Zhuang Z., Chen B., Zhou Z., Zhou S., Lin G., Zhang F., Lin Y., Miao Y., Li Z., Huang R., Qiu Y., Lin R. AHIF promotes glioblastoma progression and radioresistance via exosomes. *Int J Oncol.* 2019 Jan; 54(1): 261270. doi: 10.3892/ijo.2018.4621.
10. Yahyapour R., Motevaseli E., Rezaeyan A., Abdollahi H., Farhood B., Cheki M., Najafi M., Villa V. Mechanisms of Radiation Bystander and Non-Targeted Effects: Implications to Radiation Carcinogenesis and Radiotherapy. *Curr Radiopharm.* 2018; 11(1): 3445. doi: 10.2174/1874471011666171229123130.
11. Mutschelknaus L., Azimzadeh O., Heider T., Winkler K., Vetter M., Kell R., Tapio S., Merl-Pham J., Huber S.M., Edalat L., Radulović V., Anastasov N., Atkinson M.J., Moertl S. Radiation alters the cargo of exosomes released from squamous head and neck cancer cells to promote migration of recipient cells. *Sci Rep.* 2017 Sep 29; 7(1): 12423. doi: 10.1038/s41598-017-12403-6.
12. Koole K., Brunen D., van Kempen P.M., Noorlag R., de Bree R., Liefink C., van Es R.J., Bernards R., Willems S.M. FGFR1 Is a Potential Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016 Aug 1; 22(15): 388493. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1874.
13. Gouaze-Andersson V., Delmas C., Taurand M., Martinez-Gala J., Evrard S., Mazoyer S., Toulas C., Cohen-Jonathan-Moyal E. FGFR1 Induces Glioblastoma Radioresistance through the PLCgamma/Hif1alpha Pathway. *Cancer research.* 2016; 76: 3036–3044. doi: 10.1158/0008-5472.
14. Yu Q., Li P., Weng M., Wu S., Zhang Y., Chen X., Zhang Q., Shen G., Ding X., Fu S. Nano-Vesicles are a Potential Tool to Monitor Therapeutic Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy in Prostate Cancer. *J Biomed Nanotechnol.* 2018 Jan 1; 14(1): 168178. doi: 10.1166/jbn.2018.2503.
15. Yang Y., Chen Y., Zhang F., Zhao Q., Zhong H. Increased anti-tumour activity by exosomes derived from doxorubicin-treated tumour cells via heat stress. *Int J Hyperthermia.* 2015; 31(5): 498506. doi: 10.3109/02656736.2015.1036384.
16. Chen T., Guo J., Yang M., Zhu X., Cao X. Chemokine-containing exosomes are released from heat-stressed tumor cells via lipid raft-

dependent pathway and act as efficient tumor vaccine. *J Immunol.* 2011 Feb 15; 186(4): 221928. doi: 10.4049/jimmunol.1002991.

17. Zhong H., Yang Y., Ma S., Xiu F., Cai Z., Zhao H., Du L. Induction of a tumour-specific CTL response by exosomes isolated from heat-treated malignant ascites of gastric cancer patients. *Int J Hyperthermia.* 2011; 27(6): 60411. doi: 10.3109/02656736.2011.564598.

18. Altanerova U., Babincova M., Babinec P., Benejova K., Jakubecova J., Altanerova V., Zdurienkova M., Repiska V., Altaner C. Human mesenchymal stem cell-derived iron oxide exosomes allow targeted ablation of tumor cells via magnetic hyperthermia. *Int J Nanomedicine.* 2017 Oct 27; 12: 79237936. doi: 10.2147/IJN.S145096.

19. Guo D., Chen Y., Wang S., Yu L., Shen Y., Zhong H., Yang Y. Exosomes from heat-stressed tumour cells inhibit tumour growth by converting regulatory T cells to Th17 cells via IL-6. *Immunology.* 2018 May; 154(1): 132143. doi: 10.1111/imm.12874.

20. Yu Z., Geng J., Zhang M., Zhou Y., Fan Q., Chen J. Treatment of osteosarcoma with microwave thermal ablation to induce immunogenic cell death. *Oncotarget.* 2014 Aug 15; 5(15): 652639. doi: 10.18632/oncotarget.2310.

21. Tugutova E.A., Tamkovich S.N., Patysheva M.R., Afanasev S.G., Tsydenova A.A., Grigor'eva A.E., Kolegova E.S., Kondakova I.V., Yunusova N.V. Relation between Tetraspanin-Associated and Tetraspanin-Non-Associated Exosomal Proteases and Metabolic Syndrome in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Mar 26; 20(3): 809815. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.809.

22. Matthews A.L., Noy P.J., Reyat J.C. Regulation of A disintegrin and metalloproteinase (ADAM) family sheddases ADAM10 and ADAM17: The emerging role of tetraspanins and rhomboids. *Platelets.* 2017; 28(4): 333–341. doi: 10.1080/09537104.2016.1184751.

23. Gutwein P., Stoeck A., Riedle S., Gast D., Runz S., Condon T.P., Marmé A., Phong M.C., Linderkamp O., Skorokhod A., Altevogt P. Cleavage of L1 in exosomes and apoptotic membrane vesicles released from ovarian carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(7): 2492501. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1688.

24. Buzás E.I., Tóth E.A., Sódar B.W., Szabó-Taylor K.É. Molecular interactions at the surface of extracellular vesicles. *Semin Immunopathol.* 2018 Sep; 40(5): 453464. doi: 10.1007/s00281-018-0682-0.

25. Tamkovich S., Yunusova N., Tugutova E., Somov A., Proskura K., Kolomiets L., Stakheeva M., Grigor'eva E., Laktionov P., Kondakova I. Protease Cargo in Circulating Exosomes of Breast Cancer and Ovarian Cancer Patients. *Semin Immunopathol.* 2018 Sep; 40(5): 453464. doi: 10.1007/s00281-018-0682-0.

26. Shimoda M., Khokha R. Metalloproteinases in extracellular vesicles. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017 Nov; 1864(11 Pt A): 19892000. doi: 10.1016/j.bbamer.2017.05.027.

27. Keller S., König A.K., Marmé F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Lett.* 2009; 278(1): 7381. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.

28. Melzer C., Rehn V., Yang Y., Bähre H., von der Ohe J., Hass R. Taxol-Loaded MSC-Derived Exosomes Provide a Therapeutic Vehicle to Target Metastatic Breast Cancer and Other Carcinoma Cells. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 9; 11(6): pii: E798. doi: 10.3390/cancers11060798.

29. Kalinina N.I., Sysoeva V.Y., Rubina K.A., Parfenova Y.V., Tkachuk V.A. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Naturae.* 2011 Oct; 3(4): 307.

30. Zuo R., Liu M., Wang Y., Li J., Wang W., Wu J., Sun C., Li B., Wang Z., Lan W., Zhang C., Shi C., Zhou Y. BM-MSC-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/β-catenin signaling. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jan 15; 10(1): 30. doi: 10.1186/s13287-018-1121-9.

31. Zhou Y., Xu H., Xu W., Wang B., Wu H., Tao Y., Zhang B., Wang M., Mao F., Yan Y., Gao S., Gu H., Zhu W., Qian H. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. *Stem Cell Res. Ther.* 2013 Apr 25; 4(2): 34. doi: 10.1186/scrt194.

32. de Araújo Farias V., O'Valle F., Serrano-Saenz S., Anderson P., Andrés E., López-Peñalver J., Tovar I., Nieto A., Santos A., Martín F., Expósito J., Oliver F.J., de Almodóvar J.M.R. Exosomes derived from mesenchymal stem cells enhance radiotherapy-induced cell death in tumor and metastatic tumor foci. *Mol Cancer.* 2018 Aug 15; 17(1): 122. doi: 10.1186/s12943-018-0867-0.

33. Durak-Kozica M., Baster Z., Kubat E., Stepień K. 3D visualization of extracellular vesicle uptake by endothelial cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2018 Dec 17; 23: 57. doi: 10.1186/s11658-018-0123-z.

34. Mastoridis S., Minani Bertolino G.M., Whitehouse G., Dazzi F., Sanchez-Fueyo A., Marc Martínez-Llordella M. Multiparametric analysis of circulating exosomes and other small extracellular vesicles by advanced imaging flow cytometry. *Front Immunol.* 2018; 9: 1583. doi: 10.3389/fimmu.2018.01583.

35. Tamkovich S.N., Yunusova N.V., Stakheeva M.N., Somov A.K., Frolova A.Y., Kirushina N.A., Afanasyev S.G., Grigoryeva A.E., Laktionov P.P., Kondakova I.V. Isolation and characterization of exosomes from blood plasma of breast cancer and colorectal cancer patients. *Biochemistry (Moscow), Suppl. Series B: Biomedical Chemistry.* 2017; 11(3): 291–295. doi: 10.1134/S1990750817030106.

36. Yunusova N.V., Tamkovich S.N., Stakheeva M.N., Afanasev S.G., Frolova A.Y., Kondakova I.V. The characterization of exosome from blood plasma of patients with colorectal cancer. *AIP Conference Proceedings.* 020070 (2016).

Поступила/Received 23.09.2019
Принята в печать/Accepted 11.10.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнусова Наталья Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Старцева Жанна Александровна, заведующая отделением лучевой терапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Федоров Александр Александрович, научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): R-5727-2017. ORCID: 0000-0002-7703-9734.

Ju Hun Yeon, Center for BioMicrosystems, Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST) (Seoul, Republic of Korea); Department of Integrative Biosciences, University of Brain Education (Cheonan, Republic of Korea).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юнусова Наталья Валерьевна: разработка концепции обзора, составление черновика рукописи.

Старцева Жанна Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Федоров Александр Александрович: написание отдельных разделов обзора.

Ju Hun Yeon: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Yunusova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Bochkarevanv@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Zhanna A. Startseva, MD, Head of Radiation Therapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-1286-2012. Author ID (Scopus): 57188995294. ORCID: 0000-0002-4345-7719.

Alexandr A. Fyedorov, MD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5727-2017. ORCID: 0000-0002-7703-9734.

Ju Hun Yeon, Center for BioMicrosystems, Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology (Seoul, Republic of Korea); Department of Integrative Biosciences, University of Brain Education (Cheonan, Republic of Korea).

AUTHOR CONTRIBUTION

Natalia V. Yunusova: study conception and design, drafting of manuscript.

Zhanna A. Startseva: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Alexandr A. Fyedorov: writing of separate subheadings of the review.

Ju Hun Yeon: data analysis, critical revision of manuscript 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: Гамеева Е.В., Хороненко В.Э., Шеметова М.М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 116–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124.

For citation: Gameeva E.V., Khoronenko V.E., Shemetova M.M. Nutritional insufficiency and therapy for cancer patients. Modern view on the problem. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 116–124. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124.

НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Е.В. Гамеева, В.Э. Хороненко, М.М. Шеметова

МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: gameeva@yandex.ru

Аннотация

Введение. Метаболические изменения вследствие прогрессирования злокачественных новообразований и негативных последствий агрессивных методов его лечения приводят к снижению потребления пищи у пациентов, что способствует развитию синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных из-за сложных взаимодействий между провоспалительными цитокинами и метаболизмом хозяина. Помимо физических и метаболических последствий, пациенты, получающие лечение по поводу злокачественных новообразований, часто страдают от психологических расстройств, включая депрессию. **Материал и методы.** С целью оценки эффективности дополнительных пероральных методов нутритивной поддержки онкологических пациентов был осуществлен поиск и анализ актуальных данных по научным базам PubMed и Medline. **Результаты.** Нутритивная поддержка положительно влияет на исходы онкологического лечения и снижает частоту осложнений путем оптимизации баланса между затратами энергии и потреблением пищи. В паллиативной помощи пищевая поддержка направлена на улучшение качества жизни пациента путем контроля таких симптомов, как тошнота, рвота и болевой синдром, связанный с приемом пищи. **Заключение.** Обзор литературы подтверждает, что нутритивная поддержка и коррекция пищевого статуса оказывают непосредственное влияние на качество жизни и должны быть интегрированы в стандарты лечения онкологического пациента. Кроме того, контроль и коррекция нутритивного статуса должны стать неотъемлемой частью оценки уровня качества жизни и соответствовать потребностям и ожиданиям пациента.

Ключевые слова: рак, нутритивная недостаточность, пищевые добавки, энтеральное питание, качество жизни.

NUTRITIONAL INSUFFICIENCY AND THERAPY FOR CANCER PATIENTS. MODERN VIEW ON THE PROBLEM

E.V. Gameeva, V.E. Khoronenko, M.M. Shemetova

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: gameeva@yandex.ru

Abstract

Background. Metabolic changes due to the progression of cancer and its aggressive treatment, lead to decreased food intake, related with development of cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS) because of the complex interactions between pro-inflammatory cytokines and host metabolism. Beyond the physical and the metabolic consequences, cancer patients are often suffering from psychological distress, including depression. **Material and Methods.** A literature search and analysis of data was conducted in PubMed and Medline databases since 2000 with the purpose to evaluate the effectiveness of additional oral methods of

nutritional support for cancer patients. **Results.** Nutritional support has a positive effect on response to cancer therapy and reduces the incidence of complications by optimizing the balance between energy expenditure and food consumption. In palliative care, nutritional support aims at improving patient's quality of life by controlling symptoms such as nausea, vomiting and pain related to food intake. **Conclusion.** The literature review confirms that nutritional intervention has a direct impact on quality of life and should be integrated into the global cancer care because of its significant contribution to QoL. Furthermore, monitoring and correction of nutritional status should be an integral part of the quality of life assessments with the aim to optimize its adequacy to the patient's needs and expectations.

Key words: cancer, nutritional insufficiency, nutritional supplements, enteral nutrition, quality of life.

Нутритивная поддержка онкологических пациентов

Злокачественные новообразования (ЗНО), а также последствия их лечения часто негативно влияют на массу тела и нутритивный статус больных. Нутритивная недостаточность (НН) и, как следствие, непреднамеренная потеря веса, по данным разных источников, фиксируется у 40–90 % онкологических пациентов [1–9]. Согласно отчетам Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN), частота НН среди больных со ЗНО колеблется от 46 до 88 %.

При написании данного обзора были изучены научные статьи, опубликованные на английском языке после 2000 г. Поиск выполнялся с использованием баз данных PubMed и Medline.

Целью исследования явилась оценка эффективности дополнительных пероральных методов нутритивной терапии (НТ) и её влияние на качество жизни онкологических больных (рис. 1, 2).

Несмотря на то, что НП не входит в отечественные стандарты терапии злокачественных новообразований [10–11], многие авторы настаивают на ее необходимости на всех стадиях заболевания и применимости при любой терапевтической стратегии [12]. Такая поддержка помогает контролировать симптомы основного заболевания [3], уменьшает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений [13–15], сокращает продолжительность пребывания в стационаре [14, 16–18], улучшает исходы лечения [15, 19, 20] и усиливает иммунно-метаболический ответ организма [14, 21, 22].



Рис. 1. Недоедание, связанное с развитием онкологического процесса, оказывает серьезное влияние на течение заболевания и социальную интеграцию и снижает качество жизни
Fig. 1. Malnutrition associated with the cancer progression has a serious impact on the course of the disease and social integration and reduces the quality of life



Рис. 2. Многофакторная этиология потери массы тела и развития метаболических нарушений у онкологических больных
Fig. 2. Multifactorial etiology of weight loss and the development of metabolic disorders in cancer patients

Таблица 1/Table 1

Влияние питания на качество жизни онкологических больных
Impact of nutrition on the quality of life of cancer patients

Тип исследования/ Type of the study	Вид НП/ Type of nutritional insufficiency	Вид лечения/ Treatment option	Пациенты: количество/ локализация/ Patients: number/localization	Выводы/ Conclusion
<i>Ravasco et al. [39]</i>				
Проспективное описательное/ Prospective descriptive	Консультации нутрициолога/ Nutrition consultation	ЛТ/ RT	125/опухоли головы и шеи, ЖКТ; простата, молочная железа, легкое, матка, мочевой пузырь, головной мозг/ 125/tumors of head and neck, gastrointestinal tract, prostate, breast, lung, uterine, bladder, brain	Консультации нутрициолога способствуют повышению качества жизни пациентов/ Nutrition consultations contribute to the increase in the quality of life of patients
<i>Ravasco et al. [32]</i>				
Проспективное перекрестное/ Prospective cross	Оценка обычной диеты/ Evaluation of a regular diet	ЛТ/ RT	271/голова-шея, пищевод; абдоминальная и КПП/ 271/head and neck, esophagus, abdomen, rectum	Для некоторых нозологий влияние нутритивного статуса на качество жизни было выше, чем влияние основного заболевания/ For some nosologies, the effect of nutritional status on quality of life was higher than the effect of the underlying disease
<i>Tian and Chen [31]</i>				
	Оценка обычной диеты/ Evaluation of a regular diet	X /S	285/абдоминальная/ 285/abdomen	Обнаружена корреляция между дефицитом потребления пищи и качеством жизни/ Correlation between deficiency of food intake and quality of life was found
<i>Ravasco et al. [40]</i>				
Проспективное рандомизированное/ Prospective randomized	Консультации нутрициолога, пищевые добавки/ Nutrition consultation, nutritional supplements	ЛТ/ RT	111/КПП/ 111/C colorectal cancer	Консультации нутрициолога способствуют повышению качества жизни пациентов. В течение 3 мес после ЛТ это был единственный метод, который оказывал существенное влияние на результаты лечения пациентов. Улучшение показателей уровня качества жизни в связи с адекватным рационом питания и состоянием питания/ Nutrition consultations help improve the quality of life for patients. Within 3 months after RT, this was the only method that had a significant impact on patient outcomes. Improving the quality of life indicators in connection with an adequate diet and nutritional status.
<i>Bauer and Capra [41]</i>				
Пилотное исследование/ Pilot study	Консультации нутрициолога, пищевые добавки с омега-3 (ПНЖК)/ Nutrition consultation, omega-3 nutritional supplements polyunsaturated fatty acids (PUFAs)	ХТ/ RT	7/поджелудочная железа и НМРЛ/ 7/Pancreas and NSCLC	Консультации нутрициолога способствуют улучшению качества жизни пациентов. Коррекция нутритивного статуса в процессе проведения химиотерапии позволяет добиться улучшения результатов на протяжении 8 нед/ Nutrition consultations help to improve the quality of life of patients. Correction of nutritional status during chemotherapy allows to achieve improved results over 8 weeks
<i>Isenring et al. [23]</i>				
Проспективное рандомизированное/ Prospective randomized	Консультации нутрициолога, пищевые добавки/ Nutrition consultation, nutritional supplements	ЛТ/ RT	60/голова-шея, ЖКТ/ 60/head and neck, GIC	Интенсивная коррекция рациона питания, проведенная на ранних этапах, улучшала общее состояние и качество жизни пациентов/ Intensive dietary correction carried out in the early stages improved the general condition and quality of life of patients

<i>Davidson et al. [24]</i>				
Многоцентровое/ Multicenter	Консультации нутрициолога, пищевые добавки с ПНЖК/ Nutrition consultation, nutritional supplements with PUFAs	Нет/ No	107/поджелудочная железа/ 107/pancreas	Удалось уменьшить потерю веса после 8 нед интенсивного питания. Качество жизни пациентов улучшилось/ It was possible to reduce weight loss after 8 weeks of intense nutrition. Patients' quality of life improved
<i>Fearon et al. [42]</i>				
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое/ Multicenter Randomized Double Blind	Пищевые добавки с ПНЖК/Nutritional supplements with fatty acids	Нет/ No	200/поджелудочная железа/ 200/pancreas	Удалось улучшить качество жизни, увеличить мышечную массу и общий вес/ It was possible to improve the quality of life, increase muscle mass and total weight
<i>Moses et al. [20]</i>				
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое/ Multicenter Randomized Double Blind	Пищевые добавки с ПНЖК/ Nutritional supplements with fatty acids		24/поджелудочная железа/ 24/pancreas	Омега-3 жирные кислоты могут быть связаны с улучшением качества жизни. Данные экстраполированы по уровню увеличения физической активности пациентов/ Omega-3 fatty acids may be associated with improved quality of life. Data is extrapolated to the level of increase in physical activity of patients
<i>Jatoi et al. [43]</i>				
Многоцентровое рандомизированное/ Multicenter Randomized	Пищевые добавки с ПНЖК и/или мегестролом/ Nutritional supplements with PUFAs and/or megestrol		421/CAКОВ/ 421/cancer anorexia-cachexia syndrome	При добавлении ПНЖК не было значимых улучшений веса, аппетита и качества жизни по сравнению с ацетатом мегестрола отдельно или в комбинации с ПНЖК/ When PUFA was added, there were no significant improvements in weight, appetite, and quality of life compared to megestrol acetate alone or in combination with PUFA
<i>Fearon et al. [44]</i>				
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое/ Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Пищевые добавки с содержанием эйкозапентаеновой кислоты (ПНЖК)/ Eicosapentaenoic Acid (PUFA) Supplements		518/ЖКТ; легкое/ 518/GIC, lungs	Никаких признаков улучшения веса и мышечной массы тела при использовании одного агента ПНЖК обнаружено не было/ No signs of weight and muscle gain were found with a single PUFA agent
<i>Van Bokhorst-de van der Schuer et al. [45]</i>				
Рандомизированное/ Randomized	Энтеральное питание (периоперационное введение)/ Enteral nutrition (perioperative administration)		49/CAКОВ при опухолях головы и шеи/ 49/cancer anorexia-cachexia syndrome for head and neck	В период, предшествующий хирургическому вмешательству, можно улучшить качество жизни за счет энтерального питания/ In the period prior to surgery, you can improve the quality of life due to enteral nutrition
<i>Bairati et al. [46]</i>				
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое/ Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled	Альфа-токоферол и бета-каротин/ Alpha tocopherol and beta carotene		540/опухоли головы и шеи с наличием отдаленных метастазов/ 540/head and neck tumors with distant metastases	Антиоксидантные добавки снижали тяжесть острых побочных эффектов (например, мукозита). Влияния на качество жизни не зафиксировано/ Antioxidant supplements reduced the severity of acute side effects (e.g., mucositis). No impact on quality of life was observed
<i>Gramignano et al. [47]</i>				
	Введение L-карнитина/ L-carnitine		12/наличие отдаленных метастазов/ 12/distant metastases	Увеличение мышечной массы тела и улучшение качества жизни/ Increased lean body mass and improved quality of life

<i>Langius et al. [48]</i>			
Систематический обзор/ Systematic review	Энтеральное/парентеральное питание, консультации диетолога/ Enteral/parenteral nutrition, dietitian advice	1100+/голова и шея/ 1100+/head and neck	Консультации нутрициолога способствуют улучшению качества жизни пациентов. Коррекция нутритивного статуса в процессе проведения лечения позволяет добиться улучшения результатов/ Nutrition consultations help to improve the quality of life of patients. Correction of nutritional status during treatment allows for improved results

Примечание: ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; Х – хирургия; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Note: RT – radiation therapy; CT – chemotherapy; S – surgery; PUFAs – Polyunsaturated Fatty Acids.

Таблица 2/Table 2

Результаты систематического обзора
Results of systematic review

Вид НП/ Type of Nutritional support	Количество исследований/ Number of studies	Выводы/ Conclusion
Консультации нутрициолога/ Nutrition consultation	9	<p>Развитие синдрома недостаточности питания у онкологических пациентов можно предупредить путем консультирования специалистами по клиническому питанию [32, 39]. В поддержку этой точки зрения была проведена оценка влияния интегрирования назначений нутрициолога в схему лечения пациентов с опухолями головы и шеи. Было показано, что у этих больных можно достигнуть более высокого качества жизни при выполнении рекомендаций нутрициолога в дополнение к повседневному рациону перорального питания [51]. Однако, учитывая, что качество жизни можно определить как «разрыв между личными ожиданиями и индивидуальным фактическим опытом» [37], величина которого зависит не только от потери веса и связанных с питанием симптомов, психосоциальные или духовные индивидуальные проблемы пациента [23] могут минимизировать влияние нутриционного вмешательства на качество жизни [54, 55].</p> <p>The development of malnutrition syndrome in patients suffering from various types of cancer can be prevented by consulting specialists in the field of clinical nutrition [17, 26]. In support of this point of view, the impact of integrating nutritional appointments into the treatment regimen for patients with head and neck tumors was assessed. The findings showed that a higher quality of life for patients of this category can be achieved by adding the recommendations of a nutritionist to the daily diet of oral nutrition [15]. However, given that the quality of life can be defined as the «gap between personal expectations and individual actual experience» [13], the magnitude of which depends not only on weight loss and nutrition-related symptoms, other individual problems of the patient, psychosocial or spiritual in nature [19], can minimize the significance of the impact of nutritional intervention on quality of life [54, 55].</p> <p>Аналогичные данные были получены у больных колоректальным раком, получавших лучевую терапию [40]. У пациентов без нутриционной поддержки были самые низкие показатели качества жизни, в то время как получавшие консультации по питанию, показали наилучшие результаты.</p> <p>Similar data were obtained in a study of patients undergoing radiation therapy for colorectal cancer [40]. Patients without nutritional support had the lowest quality of life indicators, while those receiving nutritional advice showed the best results.</p>
Пищевые добавки/ Nutritional supplements	12	<p>У пациентов с хроническими заболеваниями введение в рацион питания пероральных пищевых добавок оказало положительное влияние на уровень физической активности и позволило нормализовать вес. Кроме того, у пациентов с ИМТ <20 кг/м² эти положительные эффекты были выражены в наибольшей степени [56]. Использование пероральных пищевых добавок, содержащих иммуномодулирующие питательные вещества, такие как омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновую, докозагексаеновую кислоты) [57], аргинин и нуклеотиды (РНК, ДНК), дало обнадеживающие результаты с точки зрения улучшения функции иммунной системы [21, 22]. Отмечено снижение интенсивности воспалительного ответа, улучшился кислородный обмен и функции кишечника [14].</p> <p>In patients with chronic diseases, the introduction of oral nutritional supplements into the diet showed a positive effect on the level of physical activity and allowed to normalize weight. In addition, in patients with a BMI <20 kg/m², these positive effects were most pronounced [56]. The use of oral nutritional supplements containing immunomodulating nutrients, such as omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic, docosahexanoic acid) [57], arginine and nucleotides (RNA, DNA), gave encouraging results in terms of improving the function of the immune system [21, 22]. A decrease in the intensity of the inflammatory response was noted, oxygen metabolism and intestinal function improved [14].</p> <p>Состояние пациентов при САКОБ может быть улучшено с помощью пероральных добавок, хотя они и не могут полностью предотвратить развитие синдрома кахексии [42].</p> <p>The health of patients with CACS can be improved with the help of oral supplements, but they can not completely prevent the development of cachexia syndrome [42].</p>

Энтеральное
питание/
Enteral nutrition

5

В группе пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта и синдромом дефицита питания, которым предстояло плановое хирургическое вмешательство, частота послеоперационных осложнений и продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре были существенно ниже при раннем начале ЭП по сравнению с ПП [13]. При анализе результатов оперативного лечения больных раком пищевода установлено, что ЭП ассоциируется с улучшением нутритивного статуса и снижением послеоперационных респираторных осложнений [58]. Оценка результатов хирургического лечения больных раком желудка и раком поджелудочной железы, в лечение которых было включено стандартное обогащенное энтеральное питание (формула, содержащая аргинин, омега-3 жирные кислоты, нуклеотиды) или парентеральное питание, значимых преимуществ парентерального питания перед энтеральным обнаружено не было [13]. Однако применение обогащенного ЭП позволило снизить число инфекционных осложнений примерно на 50 % по сравнению со стандартным ЭП или ПП [48, 59].

In the group of patients with tumors of the gastrointestinal tract and nutritional deficiency syndrome who underwent surgery, the frequency of postoperative complications and the duration of postoperative hospital stay were significantly lower with early onset of EN compared with PN [13]. When analyzing surgical outcomes in patients with esophageal cancer, EP was associated with an improvement in nutritional status and a decrease in postoperative respiratory complications [58]. Evaluation of the results of surgical treatment of patients with gastric and pancreatic cancers, who were treated with standard enriched enteral nutrition (a formula containing arginine, omega-3 fatty acids, nucleotides) or parenteral nutrition, there were no significant advantages of parenteral nutrition over enteral nutrition [13]. In addition, the use of enriched EN reduced the number of infectious complications by about 50 % compared with standard EN or PN [48, 59].

Сравнение результатов применения стандартного ЭП с формулой, обогащенной аргинином, у пациентов с опухолями головы и шеи, перенесших оперативное вмешательство, показали отсутствие существенных различий в уровнях таких маркеров воспаления как интерлейкин-6 и С-реактивный белок, которые были снижены в обеих группах [60]. Однако получены убедительные данные об улучшении качества жизни больных с выраженным дефицитом питания, при назначении до операции, смесей для ЭП как со стандартной формулой, так и обогащенной аргинином [45, 61].

The comparison analysis of the standard EN with the formula enriched in arginine in patients with head and neck tumors who underwent surgery showed no significant differences in the levels of inflammatory markers such as interleukin-6 and C-reactive protein, which were reduced in both groups [60]. However, convincing data were obtained on improving the quality of life of this cohort of patients with severe nutritional deficiency, when they were prescribed mixtures for EN with the standard formula and the formula enriched in arginine during the period preceding surgery [45, 61].

Наконец, своевременные НП и НТ связаны с улучшением качества жизни [23, 24]: результаты различных исследований, подтверждающих эти данные, обобщаются в работе Peltz et al. [25].

Учитывая широкую доступность проверенных и простых в применении скрининговых инструментов, представляется целесообразным оценивать нутритивный статус и риски его ухудшения у онкологических пациентов [19, 26–30].

Влияние нутритивной поддержки на качество жизни

По данным ряда авторов, нутритивный статус пациента оказывает значительное влияние на восприятие мира и удовлетворенность жизнью [31–33]. Потеря веса и другие, связанные с недостаточным питанием симптомы, коррелируют с низким качеством жизни [34–36]. Кроме того, существует четкая взаимосвязь между сниженным потреблением пищи и неудовлетворительной оценкой качества жизни [31]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что нормальное потребление пищи составляет 20 % положительной оценки качества жизни от общего уровня [32, 37]. Низкое качество жизни, в свою очередь, коррелирует со снижением ответа на противоопухолевое лечение [38]. Результаты отобранных исследований представлены в табл. 1.

В некоторых представленных выше работах, авторы фактически не оценивали качество

жизни с помощью проверенных инструментов, однако есть основания полагать, что наблюдаемые положительные результаты в отношении функции иммунной системы, частоты развития осложнений, продолжительности пребывания в стационаре, контроля симптомов, изменений веса и качественного состава тела могут служить суррогатными маркерами и, следовательно, могут быть экстраполированы на оценку качества жизни. Эта гипотеза подтверждается хорошо установленным влиянием вышеупомянутых результатов на основные параметры качества жизни [20, 23, 31, 32, 34, 37, 39–47, 49–53]. В табл. 2 приведен сравнительный анализ исследований, оценивающих влияние различных методов НП на качество жизни в процессе лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Заключение

Развитие онкологического заболевания, приводящее к ограничению функциональных возможностей, несущее угрозу инвалидизации и риск летального исхода, оказывает выраженное влияние на психику пациента, обуславливая высокий уровень тревожности и депрессию [62, 63]. При этом общая оценка качества жизни больных нередко коррелирует со стадией заболевания и тяжестью симптомов. А именно оценку качества жизни при онкологических заболеваниях относят к факторам, способствующим успешному прове-

дению медицинских манипуляций и сокращению периода реабилитации [64].

Появление новых данных позволит оптимизировать протоколы и стандартные методы лечения, осуществлять экспертизу лечения, оценивать качество лекарственных препаратов и результатов медицинских манипуляций, обеспечивать полноценный мониторинг состояния пациента, оценивать ранние и отдаленные результаты лечения. Перспективным представляется разработка прогностических моделей различных форм онколо-

гических заболеваний, проведение динамического наблюдения за группами риска и оценка эффективности профилактических программ, экономическое обоснование методов лечения. Учитывая значительный вклад нутритивной терапии в оценку качества жизни, следует рассмотреть возможность интеграции ее в систему онкологической помощи и внедрение оценки уровня качества жизни как критерия любого нутриционного вмешательства у онкологического больного.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Delano M.J., Moldawer L.L. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract.* 2006 Feb; 21(1): 68–81. doi: 10.1177/0115426506002100168.
2. Laviano A., Meguid M.M., Inui A., Muscaritoli M., Rossi-Fanelli F. herapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2: 158–165.
3. Van Cutsem E., Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005; 9 Suppl 2: S51–63. doi: 10.1016/j.ejon.2005.09.007.
4. Mattox T.W. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20(4): 400–10. doi: 10.1177/0115426505020004400.
5. Heys S.D., Schofield A.C., Wahle K.W., Garcia-Caballero M. Garcia-Caballero Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges *Surgeon.* 2005; 3: 139–44.
6. Kiyama T., Mizutani T., Okuda T., Fujita I., Tokunaga A., Tajiri T., Barbul A. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2005 Mar; 9(3): 313–9. doi: 10.1016/j.gassur.2004.11.008.
7. Bergkvist K., Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment—With focus on nausea and vomiting. *Eur J Oncol Nurs.* 2006 Feb; 10(1): 21–9. doi: 10.1016/j.ejon.2005.03.007.
8. Guren M.G., Tobiansen L.B., Trygg K.U., Drevon C.A., Dueland S. Dueland Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Jan; 60(1): 113–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602274.
9. Bosaeus I., Daneryd P., Svanberg E., Lundholm K. Lundholm Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer.* 2001 Aug 1; 93(3): 380–3.
10. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Рябов А.Б., Хомяков В.М. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 108–114. [Sergienko A.D., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., Ryabov A.B., Khomyakov V.M. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019; 6(3): 108–114. (in Russian)].
11. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Бояркина А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. *Вопросы питания.* 2020; 89(1): 69–76. [Potapov A.L., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., Haylova Zh.V., Boiarkina A.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Oral nutrition supplements: applied classification of formulas and basic rules of their prescribing in oncology. *Problems of Nutrition.* 2020; 89(1): 69–76. (in Russian)].
12. Van Bokhorst-de Van der Schuer M.A., Langendoen S.I., Vondeling H., Kuik D.J., Quak J.J., Van Leeuwen P.A. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2000 Dec; 19(6): 437–44. doi: 10.1054/clnu.2000.0148.
13. Bozzetti F., Braga M., Gianotti L., Gavazzi C., Mariani L. Post-operative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2001 Nov 3; 358(9292): 1487–92.
14. Braga M., Gianotti L., Vignali A., Carlo V.D. Carlo Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002 Nov; 132(5): 805–14.
15. Braga M., Gianotti L., Nespoli L., Radaelli G., Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2002 Feb; 137(2): 174–80. doi: 10.1001/archsurg.137.2.174.
16. Robinson G., Goldstein M., Levine G.M. Levine Impact of nutritional status on DRG length of stay. *J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Jan-Feb; 11(1): 49–51.
17. Fearon K.C., Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc.* 2003 Nov; 62(4): 807–11.
18. Piquet M.A., Ozsahin M., Larpin I., Zouhair A., Coti P., Monney M., Monnier P., Mirimanoff R.O., Roulet M. Early nutritional intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2002 Sep; 10(6): 502–4. doi: 10.1007/s00520-002-0364-1.
19. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., Vellas B., Plauth M.; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003 Aug; 22(4): 415–21. doi: 10.1016/s0261-5614-(03)00098-0.
20. Moses A.W., Slater C., Preston T., Barber M.D., Fearon K.C. Fearon Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer.* 2004 Mar 8; 90(5): 996–1002. doi: 10.1038/sj.bjc.6601620.
21. Grimble R.F. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug; 60(3): 389–97.
22. Grimble R.F. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005 Mar; 21(2): 216–22.
23. Isenring E.A., Capra S., Bauer J.D. Bauer Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer.* 2004; 91(3): 447–452.
24. Davidson W., Ash S., Capra S., Bauer J.; Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr.* 2004 Apr; 23(2): 239–47.
25. Peltz G. Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria. *Nutr J.* 2002; 1: 1. doi: 10.1186/1475-2891-1-1.
26. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral, enteral nutrition in adult and pediatric care. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002 Jan-Feb; 26(1 Suppl): 1SA138SA.
27. Ottery F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996 Jan; 12(1 Suppl): S15–9. doi: 10.1016/0899-9007(96)90011-8.
28. Bauer J., Capra S., Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug; 56(8): 779–85. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601412.
29. Shirodkar M., Mohandas K.M. Subjective global assessment: a simple and reliable screening tool for malnutrition among Indians. *Indian J Gastroenterol.* 2005 Nov-Dec; 24(6): 246–50.
30. Isenring E., Bauer J., Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb; 57(2): 305–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601552.
31. Tian J., Chen J.S. Chen Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 21; 11(11): 1582–6. doi: 10.3748/wjg.v11.i11.1582.
32. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., Camilo M.E. Camilo Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer.* 2004 Apr; 12(4): 246–52. doi: 10.1007/s00520-003-0568-z.
33. Brown J.K., Byers T., Doyle C., Coumeya K.S., Demark-Wahnefried W., Kushi L.H., McTieman A., Rock C.L., Aziz N., Bloch A.S., Eldridge B., Hamilton K., Katzin C., Koonce A., Main J., Mobley C., Morra M.E., Pierce M.S., Sawyer K.A.; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society

- guide for informed choices. *CA Cancer J Clin.* 2003 Sep-Oct; 53(5): 268–91. doi: 10.3322/canjclin.53.5.268.
34. Petruson K.M., Silander E.M., Hamnerlid E.B. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2005; 27(4): 302–10.
 35. Segura A., Pardo J., Jara C., Zugazabeitia L., Carulla J., de Las Peñas R., García-Cabrera E., Luz Azuara M., Casadó J., Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr.* 2005 Oct; 24(5): 801–14. doi: 10.1016/j.clnu.2005.05.001.
 36. Bachmann P., Marti-Massoud C., Blanc-Vincent M.P., Desport J.C., Colomb V., Dieu L., Kere D., Melchior J.C., Nitenberg G., Raynard B., Roux-Bournay P., Schneider S., Senesse P.; FNCLCC. Summary version of the standards, options and recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer (2001). *Br J Cancer.* 2003 Aug; 89 Suppl 1: S107–10. doi: 10.1038/sj.bjc.6601092.
 37. Movsas B. Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jul; 13(3): 235–47. doi: 10.1016/S1053-4296-(03)00029-8.
 38. Le T., Hopkins L., Kee Fung M.F. Fung Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advance stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Jul; 98(1): 39–44.
 39. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Camilo M.E. Camilo Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol.* 2003 May; 67(2): 213–20. doi: 10.1016/s0167-8140(03)00040-9.
 40. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., Camilo M.E. Camilo Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 1; 23(7): 1431–8. doi: 10.1200/JCO.2005.02.054.
 41. Bauer J.D., Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2005 Apr; 13(4): 270–4.
 42. Fearon K.C., Von Meyenfeldt M.F., Moses A.G., Van Geenen R., Roy A., Gouma D.J., Giacosa A., Van Gossum A., Bauer J., Barber M.D., Aaronson N.K., Voss A.C., Tisdale M.J. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut.* 2003; 52(10): 1479–86. doi: 10.1136/gut.52.10.1479.
 43. Jatoti A., Rowland K., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Dakhil S.R., MacDonald N., Gagnon B., Novotny P.J., Mailliard J.A., Bushey T.I., Nair S., Christensen B.; North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol.* 2004; 22(12): 2469–76. doi: 10.1200/JCO.2004.06.024.
 44. Fearon K.C., Barber M.D., Moses A.G., Ahmedzai S.H., Taylor G.S., Tisdale M.J., Murray G.D. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20; 24(21): 3401–7. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5724.
 45. Van Bokhorst-de Van der Schuer M.A., Langendoen S.I., Vondeling H., Kuik D.J., Quak J.J., Van Leeuwen P.A. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2000 Dec; 19(6): 437–44. doi: 10.1054/clnu.2000.0148.
 46. Bairati I., Meyer F., Gélinais M., Fortin A., Nabid A., Brochet F., Mercier J.P., Têtu B., Harel F., Abdous B., Vigneault E., Vass S., Del Vecchio P., Roy J. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20; 23(24): 5805–13. doi: 10.1200/JCO.2005.05.514.
 47. Gramignano G., Lusso M.R., Madeddu C., Massa E., Serpe R., Deiana L., Lamonica G., Dessi M., Spiga C., Astara G., Macciò A., Mantovani G. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition.* 2006 Feb; 22(2): 136–45. doi: 10.1016/j.nut.2005.06.003.
 48. Langius J.A., Zandbergen M.C., Eerenstein S.E., van Tulder M.W., Leemans C.R., Kramer M.H., Weijs P.J. Effect of Nutritional Interventions on Nutritional Status, Quality of Life and Mortality in Patients With Head and Neck Cancer Receiving (Chemo)radiotherapy: A Systematic Review. *Clin Nutr.* 2013 Oct; 32(5): 671–8. doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.012.
 49. Kuenstner S., Langelotz C., Budach V., Possinger K., Krause B., Sezer O. The comparability of quality of life scores a multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer.* 2002 Feb; 38(3): 339–48. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00369-0.
 50. Park S.M., Park M.H., Won J.H., Lee K.O., Choe W.S., Heo D.S., Kim S.Y., Lee K.S., Yun Y.H. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer.* 2006 Apr; 14(4): 329–33.
 51. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Marques Vidal P., Camilo M.E. Camilo Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck.* 2005 Aug; 27(8): 659–68. doi: 10.1002/hed.20221.
 52. Bozzetti F., Cozzaglio L., Biganzoli E., Chiavenna G., De Cicco M., Donati D., Gilli G., Percolla S., Pironi L. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2002 Aug; 21(4): 2818. doi: 10.1054/clnu.2002.0560.
 53. Orrevall Y., Tishelman C., Permert J. Permert Home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr.* 2005 Dec; 24(6): 961–70. doi: 10.1016/j.clnu.2005.06.008.
 54. Kyle U.G., Kossovsky M.P., Karsegard V.L., Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr.* 2006 Jun; 25(3): 409–17. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.001.
 55. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P., Johnston N., Whittaker S., Mendelson R.A., Jeejeebhoy K.N. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Jan-Feb; 11(1): 8–13. doi: 10.1177/014860718701100108.
 56. Huhmann M.B., Cunningham R.S. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6(5): 334–43. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70170-4.
 57. Ferguson M.L., Bauer J., Gallagher B., Capra S., Christie D.R., Mason B.R. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *Australas Radiol.* 1999 Aug; 43(3): 325–7.
 58. Schattner M. Enteral nutritional support of the patient with cancer: route and role. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Apr; 36(4): 297–302.
 59. Mantovani G., Macciò A., Madeddu C., Gramignano G., Lusso M.R., Serpe R., Massa E., Astara G., Deiana L. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May; 15(5): 1030–4.
 60. de Luis D.A., Arranz M., Aller R., Izaola O., Cuellar L., Terroba M.C. Immunoenhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jan; 59(1): 145–7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602034.
 61. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G., van Bokhorst-de van der Schueren M.A., von Meyenfeldt M.; DGE (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G., Fietkau R., Aulbert E., Frick B., Holm M., Kneba M., Mestrom H.J., Zander A.; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2006 Apr; 25(2): 245–59.
 62. Loeser C., von Herz U., Küchler T., Rzehak P., Müller M.J. Quality of life and nutritional state in patients on home enteral tube feeding. *Nutrition.* 2003 Jul-Aug; 19(78): 605–11. doi: 10.1016/s0899-9007-(02)01072-9.
 63. Odelli C., Burgess D., Bateman L., Hughes A., Ackland S., Gillies J., Collins C.E. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005 Dec; 17(8): 639–45. doi: 10.1016/j.clon.2005.03.015.
 64. Stratton R.J. Summary of a systematic review on oral nutritional supplement use in the community. *Proc Nutr Soc.* 2000 Aug; 59(3): 469–76. doi: 10.1017/s0029665100000653.

Поступила/Received 1.03.2020
Принята в печать/Accepted 1.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гамеева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: gameeva@yandex.ru. SPIN-код: 9423-7155. AuthorID (РИНЦ): 294656. Researcher ID (WOS): AAD-3025-2020. Author ID (Scopus): 6504612323. ORCID: 0000-0002-8509-4338.

Хороненко Виктория Эдуардовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела анестезиологии и реанимации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1971-6546. AuthorID (РИНЦ): 467560. ORCID: 0000-0001-8845-9913. Author ID (Scopus): 23497024000.

Шеметова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела анестезиологии и реанимации, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5861-6920. AuthorID (РИНЦ): 718961. ORCID: 0000-0003-0872-1825.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гамеева Елена Владимировна: разработка концепции научной работы, анализ статистических данных.

Хороненко Виктория Эдуардовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шеметова Мария Михайловна: статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Gameeva, MD, PhD, Deputy Director for Medical Work, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: gameeva@yandex.ru. Researcher ID (WOS): AAD-3025-2020. Author ID (Scopus): 6504612323. ORCID: 0000-0002-8509-4338.

Viktoriya E. Khoronenko, MD, DSc, Head of Anesthesiology and Resuscitation Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8845-9913. Author ID (Scopus): 23497024000.

Mariya M. Shemetova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Anaesthesiology and Resuscitation, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0872-1825.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena V. Gameeva: development of the concept of scientific work, analysis of statistical data.

Viktoriya E. Khoronenko: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mariya M. Shemetova: statistical 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: *Беляев В.С., Дыхно Ю.А., Несытых А.А.* Пластика тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 125–131. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-125-131.

For citation: *Belyaev V.S., Dykhno Y.A., Nesytyh A.A.* Pelvic floor reconstruction after extralevator abdominoperineal excision of the rectum: a literature review. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 125–131. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-125-131.

ПЛАСТИКА ТАЗОВОГО ДНА ПОСЛЕ ЭКСТРАЛЕВАТОРНОЙ БРЮШНО-ПРОМЕЖНОСТНОЙ ЭКСТИРПАЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.С. Беляев¹, Ю.А. Дыхно², А.А. Несытых¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия¹

Россия, г. Красноярск, 660133, ул. 1-я Смоленская, 16. E-mail: al.onka@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия²

Россия, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о различных вариантах пластики тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу рака, об их модификациях, существующих на сегодняшний день, а также их преимуществах и недостатках. **Материал и методы.** В обзор включены данные рандомизированных клинических исследований, сравнивающих результаты различных методик пластики тазового дна, найденные в библиотеках Medline, Embase и Cochrane, опубликованные за последние 20 лет. **Результаты.** На сегодняшний день существуют различные варианты пластики промежности после «цилиндрической» брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Существующие методы направлены на устранение данных осложнений, но их результаты пока неудовлетворительны. Простое закрытие дефекта – экономичный способ закрытия раны, но с довольно частым развитием осложнений со стороны промежностной раны и формированием промежностной грыжи. Различные варианты мио- и аллопластики хотя и имеют ряд преимуществ, но более трудоемки и затратны. **Заключение.** На сегодняшний день имеется немного рандомизированных исследований, посвященных проблеме закрытия дефекта промежности после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, их противоречивые и неоднозначные данные требуют дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: рак прямой кишки, экстралеваторная экстирпация прямой кишки, пластика тазового дна.

PELVIC FLOOR RECONSTRUCTION AFTER EXTRALEVATOR ABDOMINOPERINEAL EXCISION OF THE RECTUM: A LITERATURE REVIEW

V.S. Belyaev¹, Y.A. Dykhno², A.A. Nesytyh¹

A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Krasnoyarsk, Russia¹
16, First Smolenskaya st., 660133, Krasnoyarsk, Russia¹

V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
Krasnoyarsk, Russia²

1, Partizana Zheleznyaka st., 660022, Krasnoyarsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze studies reporting pelvic floor reconstruction after extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer, reconstruction options, including advantages and disadvantages. **Material and Methods.** A literature search was performed using the Medline, Embase and Cochrane Library databases. Randomized clinical studies reporting the pelvic floor reconstruction after extralevator abdominoperineal excision of the rectum were evaluated. **Results.** Although many surgical options are available for the management of perineal wounds after cylindrical abdominoperineal extirpation of the rectum, treatment remains challenging. Primary perineal defect closure is a simple and economical way to close a wound; however it has a high rate of perineal wound complications with occurrence of perineal hernia. Although various options of myo- and alloplastic reconstruction have several advantages, they are more labor-and cost-intensive. **Conclusion.** There is a lack of randomized trials reporting the closure of the perineal defect after extralevator abdominoperineal extirpation of the rectum. There remains no consensus on which management strategy is superior; therefore, further studies are needed.

Key words: colorectal cancer, extralevator abdominoperineal excision, pelvic floor reconstruction.

В последние 20–30 лет в мире и, прежде всего, в экономически развитых странах отмечается рост заболеваемости и смертности от рака прямой кишки (РПК). До 30 % пациентов с РПК подлежат оперативному лечению в объеме брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки по Quenu-Miles [1]. Внедрение тотальной мезоректумэктомии в качестве стандарта хирургического лечения РПК позволило уменьшить количество местных рецидивов, но не улучшило показателей общей выживаемости [2]. Традиционная БПЭ характеризуется большой частотой местных рецидивов, этот показатель за счет распространения опухоли за пределы стенки кишки достигает 9,5 %, при непреднамеренной перфорации опухоли во время операции он увеличивается до 14–15 %, при «положительной» циркулярной границе резекции – до 30–40 % [3–5].

В 2007 г. T. Holm при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала предложил выполнять экстралеваторную брюшно-промежностную экстирпацию (ЭлБПЭ) прямой кишки как более радикальное хирургическое вмешательство [6]. Суть метода заключается в том, что на промежностном этапе операции диссекцию проводят кнаружи от мышц, поднимающих задний проход, с их пересечением у места прикрепления к костям таза. Мультицентровые исследования N.P. West et al. [7] и J.G. Han et al. [8] показали, что при ЭлБПЭ уменьшилось количество случаев «положительных» циркулярных краев резекции и перфораций опухоли. Количество местных рецидивов сократилось с 18,8 до 2,8 % по сравнению с традиционной БПЭ.

Н. Jiang et al. [9] провели метаанализ 1 рандомизированного контролируемого и 5 нерандомизированных исследований, включающих 656 пациентов, из них ЭлБПЭ была выполнена в 346, стандартная БПЭ – в 310 наблюдениях. Зарегистрировано уменьшение показателей уровня положительного края резекции и местного рецидива при ЭлБПЭ по сравнению со стандартной

БПЭ. При анализе частоты интраоперационных перфораций и послеоперационных осложнений различий не выявлено. S. Stelzner et al. [10] провели сравнительный анализ результатов лечения 1097 пациентов после ЭлБПЭ и 4147 больных, оперированных по стандартной методике. Частота интраоперационных перфораций и положительного края резекции при экстралеваторной и стандартной БПЭ составила 4,1 против 10,4 % и 9,6 против 15,4 % соответственно; местный рецидив после ЭлБПЭ возник у 6,6 % пациентов, после БПЭ – у 11,9 %. T. Welsch et al. [11] при ретроспективном анализе результатов 30 ЭлБПЭ обнаружили, что данное оперативное вмешательство позволяет полностью предупредить местные рецидивы при медиане выживаемости 28,3 мес, однако не влияет на отдаленное метастазирование (8 пациентов). Послеоперационные осложнения со стороны промежностной раны наблюдались в 46,6 %. Кроме того, отмечено стойкое нарушение мочеполовой функции. Однако качество жизни (КЖ) не отличалось от показателей КЖ после стандартной БПЭ. Показанием к выполнению ЭлБПЭ считается рак дистального отдела прямой кишки с инвазией опухоли Т3 и более. Однако в современной литературе всё чаще обсуждается вопрос о необходимости выполнять ЭлБПЭ при всех дистальных раках прямой кишки [15].

При выполнении ЭлБПЭ в малом тазу образуется значительная полость, а отсутствие мобильных местных тканей не позволяет ее ушить, что способствует формированию промежностной грыжи в 21–47 % [12–14] случаев. Существует несколько вариантов закрытия образовавшегося дефекта промежности. Различают пластику местными тканями, ауто- и аллопластику.

«Простое» ушивание раны промежности

Наиболее распространенный метод закрытия дефекта. Техника операции описана Т.Т. Irvin et al. [16]. Выделяют два варианта данного метода: 1) ушивание тазовой брюшины, постановка пресакральных дренажей и послойное ушивание

раны промежности (отдельно клетчатка и кожа); 2) тазовую брюшину не ушивают. По данным авторов, формирование рубца промежностной раны происходит через 3 мес после операции у 66,7 и 68,4 % больных; через 6 мес – у 80,6 и 82,9 % соответственно.

Использование «простого» закрытия промежностной раны после ЭлБПЭ подтверждается данными относительно больших когортных рядов (от 104 до 282 пациентов). По данным ряда авторов, частота воспалительных осложнений со стороны промежности составляет 17–35 %, а у пациентов, подвергшихся неоадьювантной лучевой терапии, – 31–60 % [17–19].

Аутопластика

Метод, основанный на замещении дефекта промежности перемещенным мышечным либо кожно-жировым лоскутом. С этой целью используют трансплантат из прямой мышцы живота или большой ягодичной мышцы.

Трансплантат прямой мышцы живота (VRAM-лоскут) впервые применили H.S. Shukla и L.E. Hughes в 1984 г. [20]. Кожно-мышечный лоскут, кровоснабжающийся нижней надчревной артерией, выкраивают из гипогастральной части прямой мышцы живота и низводят на промежность. Данный метод позволяет восполнить не только плоскостной, но и объемный дефект. С.Е. Butler et al. [21] при сравнении результатов лечения 2 групп больных, у одной из которых замещение дефекта осуществили VRAM-лоскутом, у другой – дефект не замещали, установили, что по частоте осложнений разницы между группами не было (46 против 46 %); однако при пластике VRAM-лоскутом значимо реже наблюдались развитие абсцессов (9 против 37 %) и несостоятельности швов раны (9 против 30 %). Значимых различий в частоте развития промежностных грыж и осложнений со стороны лапаротомной раны не было.

J.H. Lefevre et al. [22] сравнили результаты использования VRAM-лоскута и «простого» послойного ушивания раны промежности с оментопластикой. При этом были выявлены значимые различия в частоте полного заживления раны промежности: в группе с VRAM-лоскутом этот показатель равен 100 %, в группе с «простым» ушиванием – 88,5 %; промежностные грыжи отсутствовали у больных с VRAM-лоскутом, в то время как в сравниваемой группе она сформировалась у 15,4 % больных. Достоверной разницы в осложнениях со стороны лапаротомной раны не отмечено. Кроме того, авторы считают, что использование VRAM-лоскута не может сочетаться с лапароскопическими вмешательствами, при этой методике увеличивается вероятность «болезни» донорского участка, существенно удлиняется время операции и часто требуется помощь сосудистого хирурга [23]. Длительное заживление промежностной

раны (более 3 мес) чаще наблюдалось у больных второй группы – в 31,5 % случаев, по сравнению с первой – 10,4 %. Кроме того, абсцессы малого таза чаще формировались у больных второй группы – 26,9 против 10,1 % [24].

Трансплантат *m. gracilis*. В 1975 г. L. Bartholdson и L. Hulten [25] использовали методику Graham для закрытия раны промежности после экстирпации прямой кишки. Метод заключается в выделении кожно-мышечного (или только мышечного) лоскута в проксимальной части данной мышцы и перемещении его на сосудистой ножке на промежность.

D. Shibata et al. [26] сравнили результаты лечения 16 пациентов, которым была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с закрытием раны промежности одно- или двусторонними лоскутами *m. gracilis* с результатами лечения 24 больных, которым выполнено «простое» ушивание раны промежности. Осложнения, потребовавшие повторной операции, при применении лоскутов из *m. gracilis* возникли в 2 (12 %), при «простом» закрытии – в 11 (46 %) случаях. Незначительные осложнения наблюдались у 4 (25 %) и 5 (21 %) пациентов соответственно.

P. Persichetti et al. [27] провели комплексное исследование: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки после неоадьювантной лучевой терапии с закрытием ран промежности лоскутом *m. gracilis* была выполнена 10 пациентам, аналогичная операция с «простым» ушиванием промежностной раны – 25 больным. Объем интраоперационной кровопотери, а также частота незначительных осложнений (серомы) в сравниваемых группах были сопоставимы, однако осложнения, требующие повторной операции, возникли значимо чаще в группе «простого» закрытия (0 против 44 %).

P.J. Nisar et al. [28] сообщили о 5 контролируемых исследованиях с использованием VRAM-лоскута и 2 контролируемых исследованиях с применением лоскутов из *m. gracilis* при оперативном лечении больных раком прямой кишки. Авторами установлено, что у 7 (2,3 %) из 300 пациентов наблюдался полный некроз лоскута после VRAM-реконструкции, у 8 (9,6 %) из 83 больных, перенесших реконструкции с помощью *m. gracilis*, развился некроз кожи в области трансплантата.

M.J. Stein et al. представили многоцентровый ретроспективный обзор 88 пациентов, перенесших ЭлБПЭК с пластикой промежности с использованием VRAM-лоскута (n=61), либо с помощью лоскута *m. gracilis* (n=27). В целом не было различий в частоте незначительных (44 % в группе с *m. gracilis* против 48 % в группе с VRAM-лоскутом) и серьезных осложнений (19 % – при лоскуте из *m. gracilis* против 13 % – при VRAM-лоскуте), в уровне послеоперационной летальности (0 против 0 %) и в среднем времени до полного заживления

раны (68 против 67 сут). Однако при использовании мышечных лоскутов из *m. gracilis* заживление раны промежности протекало значительно быстрее, чем при использовании кожно-мышечного лоскута – 48 против 85 сут [29].

Метод закрытия дефекта раны промежности порцией большой ягодичной мышцы описали W.L. Baird et al. [30], которые после мобилизации кожно-жирового лоскута разделяли большую ягодичную мышцу на медиальную и латеральную порции. В зависимости от глубины раны и необходимого количества тканей лоскут выкраивали с одной или двух сторон и затем перемещали медиальную порцию в рану промежности. По данным ряда авторов [6, 31], доля различных послеоперационных осложнений при использовании ягодичной мышцы составила 41,5 %. Полное закрытие раны произошло у 91 % пациентов. Отрицательным моментом метода является то, что после операции нарушается функция большой ягодичной мышцы.

М.М. Наарамäki et al. [32] исследовали функциональные возможности оперированных больных, в частности, подвижность тазобедренного сустава, баланс и способность сидеть измеряли в соответствии с проспективным протоколом, а восприятие боли и качество жизни изучали с помощью опросников. Послеоперационные осложнения и продолжительность безрецидивного периода были зарегистрированы ретроспективно из записей 36 пациентов. Всем больным была проведена предоперационная лучевая терапия. Шкала баланса Берга показала средний балл 52,8. Средний рассчитанный показатель качества жизни EQ-5D (EuroQol Group, Rotterdam, The Netherlands) составил 0,71 на основе 5 вопросов в инструменте. По результатам опросника 4 пациента могли сидеть менее 10 мин, 8 – подкладывали подушку или кольцо. Средняя оценка боли во время сидения составила 20 по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100 баллов, и только 9 больных не испытывали неприятных ощущений. Подвижность тазобедренного сустава была нормальной, но у 6 больных была снижена «прочность» сгибания на стороне выкроенного лоскута. В итоге у 28 (78 %) пациентов наблюдались ранние (воспалительные) или поздние (нарушение функции конечности) осложнения после операции. Таким образом, аутологичные тканевые лоскуты обладают одинаковой эффективностью по сравнению с биологической сеткой [33]. Однако рутинное использование лоскутов после ЭлБПЭ является спорным ввиду достаточно высокой частоты осложнений.

Аллопластика

Для закрытия дефекта тазового дна ряд авторов используют синтетические материалы или аллопластические ткани, отдавая предпочтение сеткам с антиадгезивным покрытием. Также применяют и обычную хирургическую сетку без покрытия, при

этом необходимо исключить контакт тонкой кишки с эндопротезом путем восстановления целостности тазовой брюшины или оментопластики или за счет использования матки. В 2009 г. J. Cui et al. [34] опубликовали результаты первого исследования по применению синтетических материалов для закрытия дефекта раны промежности после ЭлБПЭ у 2 групп пациентов: в одной закрытие дефекта производили первичным швом, в другой – сеткой из тефлона. В исследовании не было выявлено значимых различий в частоте осложнений.

В последние годы появились публикации о применении бесклеточных биологических сеток. Н.К. Christensen et al. опубликовали данные проспективного исследования 2 групп пациентов после ЭлБПЭ: в 1-й группы была выполнена глютеопластика, во 2-й – использовали коллагеновую сетку. При пластике «ягодичным» лоскутом грыжа промежности сформировалась в 21 % случаев. У больных второй группы данного осложнения не было. Частота инфекционных осложнений составила 5 и 17 % соответственно [35].

J.G. Han et al. сообщили о достоверной разнице в частоте осложнений со стороны промежностной раны при использовании человеческого бесклеточного дермального матрикса по сравнению с закрытием раны первичным швом – 0 и 15,7 % соответственно [36]. К.К. Jensen et al. [9] приводят данные о 53 пациентах, оперированных в 2007–11 гг., которым выполнена ЭлБПЭ с реконструкцией тазового дна сеткой Permacol®. У 6 % пациентов развилась промежностная грыжа, у 20,7 % – свищи промежности, у 7,5 % – перинеальный абсцесс, у такого же числа больных – нагноение раны. В одном случае был вынужденно удален эндопротез, в другом – имплантирована новая сетка. У 13 из 31 опрошенного пациента болевой синдром присутствовал на протяжении 8 мес. Ни у одного из пациентов не было серьезных нарушений в положении сидя или нарушений при движении.

G.D. Musters et al. [37] сообщили результаты многоцентрового рандомизированного исследования (BIOPEX) по оценке эффективности первичного закрытия промежностного дефекта и реконструкции тазового дна с использованием биологической сетки. У 104 пациентов, которым была проведена предоперационная химиолучевая терапия с последующей ЭлБПЭ с первичным закрытием раны (n=54) и закрытием биологической сеткой (n=50), в течение 30 дней после операции осложнения со стороны промежностной раны возникли в 34 % случаев после первичного закрытия, что существенно не отличалось от данного показателя при использовании только биологической сетки – 37 %. Через 12 мес после операции показатели заживления также не различались между группами – 52 против 54 %. Исследование BIOPEX показало отсутствие промежностной грыжи в течение года в 73 и 87 % соответственно; при этом у больных с

применением биосетки грыжи возникали ближе к концу 12-месячного наблюдения [38].

Заключение

Внедрение методики экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки в клиническую практику позволило уменьшить риск возникновения местных рецидивов за счет снижения частоты случаев положительных краев резекции и перфорации опухоли. Однако применение данной методики, особенно у больных с предоперационной химиолучевой терапией, повышает риск формирования послеоперационной промежностной грыжи и увеличивает частоту осложнений со стороны промежностной раны [39]. Результаты применения существующих методов профилактики этих неблагоприятных явлений остаются неудовлетворительными. Первичное закрытие промежностной раны представляет собой простой и экономичный метод, но он сопровождается довольно частым развитием осложнений и форми-

рованием промежностной грыжи. Использование трансплантата из большой ягодичной мышцы или прямой мышцы живота вызывает меньше осложнений и грыж, но операция более трудоемкая и к тому же объем биологического материала лимитирует закрытие больших промежностных дефектов [6, 40]. Имплантация биологической сетки является альтернативным методом реконструкции тазового дна после ЭлБПЭ [9, 39]. Хотя использование биологической сетки дороже, чем применение мышечного лоскута, общие затраты уменьшаются за счет более короткого времени операции и пребывания больного в стационаре по сравнению с аутопластикой [41]. Преимущество биологической сетки также состоит в том, что она абсорбируется и ее можно имплантировать в инфицированную рану [42]. Имеющееся на сегодняшний день небольшое число исследований, посвященных проблеме закрытия дефекта промежности после ЭлБПЭ, не позволяет сформулировать единую точку зрения по данному вопросу.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miles W.E. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *The Lancet*. 1908; 2: 1812–1815.
2. Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D.H., Sexton R., MacFarlane J.K. Rectal Cancer The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978–1997. *Arch. Surg.* 1998; 133: 894–899. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894.
3. Birbeck K.F., Macklin C.P., Tiffin N.J., Parsons W., Dixon M.F., Mapstone N.P., Abbott C.R., Scott N., Finan P.J., Johnston D., Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002 Apr; 235(4): 449–57. doi: 10.1097/0000658-200204000-00001.
4. Mauvais F., Sabbagh C., Brehant O., Viart L., Benhaim T., Fuks D., Sinna R., Regimbeau J.M. The current abdominoperineal resection: oncological problems and surgical modifications for low rectal cancer. *J Visc Surg.* 2011 Apr; 148(2): e85–93. doi: 10.1016/j.jvisurg.2011.03.001.
5. Radcliffe A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? *Colorectal Dis.* 2006 Mar; 8(3): 160–7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00913.x.
6. Holm T., Ljung A., Häggmark T., Jurell G., Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007; 94(2): 232–8. doi: 10.1002/bjs.5489.
7. West N.P., Anderin C., Smith K.J., Holm T., Quirke P.; European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Apr; 97(4): 588–99. doi: 10.1002/bjs.6916.
8. Han J.G., Wang Z.J., Wei G.H., Gao Z.G., Yang Y., Zhao B.C. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg.* 2012 Sep; 204(3): 274–82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001.
9. Jensen K.K., Rashid L., Pilsgaard B., Møller P., Wille-Jørgensen P. Pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations: single-centre experience including clinical examination and interview. *Colorectal Dis.* 2014; 16(3): 192–7. doi: 10.1111/codi.12492.
10. Jiang H.Y., Zhou Y.B., Zhang D.F. Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision and conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013; 16(7): 622–7.
11. Stelzner S., Hellmich G., Schubert C., Puffer E., Haroske G., Witzigmann H. Short-term outcome of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jul; 26(7): 919–25. doi: 10.1007/s00384-011-1157-0.
12. Welsch T., Mategakis V., Contin P., Kulu Y., Büchler M.W., Ulrich A. Results of extralevator abdominoperineal resection for low rectal cancer including quality of life and long-term wound complications. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Apr; 28(4): 503–10. doi: 10.1007/s00384-012-1611-7.
13. Brizendine J.B., LeFaivre J.F., Yost M.J., Fann S.A. Reconstruction of parasacral hernia with acellular human dermis graft. *Hernia.* 2006 Aug; 10(4): 360–3.
14. Musters G.D., Lapid O., Stoker J., Musters B.F., Bemelman W.A., Tanis P.J. Is there a place for a biological mesh in perineal hernia repair? *Hernia.* 2006 Oct; 20(5): 747–54. doi: 10.1007/s10029-016-1504-8.
15. Xu H.R., Xu Z.F., Li Z.J. Research progression of extralevator abdominoperineal excision. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013 Jul; 16(7): 698–700.
16. Irvin T.T., Goligher J.C. A controlled clinical trial of three different methods of perineal wound management following excision of the rectum. *Br J Surg.* 1975 Apr; 62(4): 287–91.
17. Bebenek M. Abdominosacral amputation of the rectum for low rectal cancers: ten years of experience. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug; 16(8): 2211–7. doi: 10.1245/s10434-009-0517-2.
18. De Broux E., Parc Y., Rondelli F., Dehni N., Tiet E., Parc R. Sutured perineal omentoplasty after abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the lower rectum. *Dis Colon Rectum.* 2005 Mar; 48(3): 476–81.
19. de Campos-Lobato L.F., Stocchi L., Dietz D.W., Lavery I.C., Fazio V.W., Kalady M.F. Prone or lithotomy positioning during an abdominoperineal resection for rectal cancer results in comparable oncologic outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2011 Aug; 54(8): 939–46. doi: 10.1097/DCR.0b013e31821eb64.
20. Shukla H.S., Hughes L.E. The rectus abdominis flap for perineal wounds. *Ann R Coll Surg Engl.* 1984 Sep; 66(5): 337–9.
21. Butler C.E., Gundeslioglu A.O., Rodriguez-Bigas M.A. Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg.* 2008 Apr; 206(4): 694–703. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.007.
22. Lefevre J.H., Parc Y., Kernès S., Shields C., Touboul E., Chaouat M., Tiet E. Abdomino-perineal resection for anal cancer: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. *Ann Surg.* 2009 Nov; 250(5): 707–11. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bce334.
23. Singh B., Lloyd G., Nilsson P.J., Chaudhri S. Laparoscopic extralevator abdominal perineal excision of the rectum: the best of both worlds. *Tech Coloproctol.* 2012 Feb; 16(1): 73–5. doi: 10.1007/s10151-011-0797-y.
24. Spasojevic M., Mariathasan A.B., Gosinski M., Thorgersen E.B., Solbakken A.M., Gullestad H.P., Ryder T., Flatmark K., Larsen S.G. Vertical Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap Repair Improves Perineal Wound Healing after Abdominoperineal Resection for Irradiated Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 May; 25(5): 1357–1365. doi: 10.1245/s10434-018-6363-3.
25. Bartholdson L., Hultén L. Repair of persistent perineal sinuses by means of a pedicle flap of musculus gracilis. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1975; 9(1): 74–6. doi: 10.3109/02844317509022861.
26. Shibata D., Hyland W., Busse P., Kim H.K., Sentovich S.M., Steele G.Jr., Bleday R. Immediate Reconstruction of the Perineal Wound With Gracilis Muscle Flaps Following Abdominoperineal Resection

and Intraoperative Radiation Therapy for Recurrent Carcinoma of the Rectum. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb; 6(1): 33–7. doi: 10.1007/s10434-999-0033-4.

27. Persichetti P., Cogliandro A., Marangi G.F., Simone P., Ripetti V., Vitelli C.E., Coppola R. Pelvic and perineal reconstruction following abdominoperineal resection: the role of gracilis flap. *Ann Plast Surg*. 2007 Aug; 59(2): 168–72. doi: 10.1097/01.sap.0000252693.53692.e0.

28. Nisar P.J., Scott H.J. Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision. *Colorectal Dis*. 2009 Oct; 11(8): 806–16. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01743.x

29. Stein M.J., Karir A., Ramji M., Allen M., Bain J.R., Avram R., Boushey R., Auer R., Jarmuske M. Surgical outcomes of VRAM versus gracilis flaps for the reconstruction of pelvic defects following oncologic resection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 Apr; 72(4): 565–571. doi: 10.1016/j.bjps.2018.12.044.

30. Baird W.L., Hester T.R., Nahai F., Bostwick J. 3rd. Management of perineal wounds following abdominoperineal resection with inferior gluteal flaps. *Arch Surg* 1990; 125(11): 1486–9. doi: 10.1001/archsurg.1990.01410230080014.

31. Anderin C., Martling A., Lagergren J., Ljung A., Holm T. Short-term outcome after gluteus maximus myocutaneous flap reconstruction of the pelvic floor following extralevator abdominoperineal excision of the rectum. *Colorectal Dis*. 2012 Sep; 14(9): 1060–4. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02848.x.

32. Haapamäki M.M., Pihlgren V., Lundberg O., Sandén B., Rutegård J. Physical Performance and Quality of Life After Extended Abdominoperineal Excision of Rectum and Reconstruction of the Pelvic Floor With Gluteus Maximus Flap. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jan; 54(1): 101–6. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f26e.

33. Foster J.D., Pathak S., Smart N.J., Branagan G., Longman R.J., Thomas M.G., Francis N. Reconstruction of the perineum following extralevator abdominoperineal excision for carcinoma of the lower rectum: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2012 Sep; 14(9): 1052–9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03169.x.

34. Cui J., Ma J.P., Xiang J., Luo Y.X., Cai S.R., Huang Y.H., Wang J.P., He Y.L. Prospective study of reconstructing pelvic floor with GORE-TEX Dual Mesh in abdominoperineal resection. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(18): 2138–41.

35. Christensen H.K., Nerstrom P., Tei T., Laurberg S. Perineal repair after extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jun; 54(6): 711–7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182163c89.

36. Han J.G., Wang Z.J., Qian Q., Dai Y., Zhang Z.Q., Yang J.S., Li F., Li X.B. A prospective multicenter clinical study of extralevator abdominoperineal resection for locally advanced low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014 Dec; 57(12): 1333–40. doi: 10.1097/DCR.0000000000000235.

37. Musters G.D., Klaver C.E.L., Bosker R.J.I., Burger J.W.A., van Duijvendijk P., van Eetten B., van Geloven A.A.W., de Graaf E.J.R., Hoff C., Leijten J.W.A., Rutten H.J.T., Singh B., Vuytsteke R.J.C.L.M., de Wilt J.H.W., Dijkgraaf M.G.W., Bemelman W.A., Tanis P.J. Biological Mesh Closure of the Pelvic Floor After Extralevator Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial (the BIOPEX-study). *Ann Surg*. 2017 Jun; 265(6): 1074–1081. doi: 10.1097/SLA.00000000000002020.

38. Pascual G., Sotomayor S., Pérez-López P., Buján J., Bellón J.M. Long term behavior of biological prostheses used as abdominal wall substitutes. *Histol Histopathol*. 2014 Jan; 29(1): 139–49. doi: 10.14670/HH-29.139.

39. Musters G.D., Buskens C.J., Bemelman W.A., Tanis P.J. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2014 Sep; 57(9): 1129–39. doi: 10.1097/DCR.0000000000000182.

40. McMenamin D.M., Clements D., Edwards T.J., Fitton A.R., Douie W.J. Rectus abdominis myocutaneous flaps for perineal reconstruction: modifications to the technique based on a large single-centre experience. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Jul; 93(5): 375–81. doi: 10.1308/003588411X572268.

41. Peacock O., Pandya H., Sharp T., Hurst N.G., Speake W.J., Tierney G.M., Lund J.N. Biological mesh reconstruction of perineal wounds following enhanced abdominoperineal excision of rectum (APER). *Int J Colorectal Dis*. 2012 Apr; 27(4): 475–82. doi: 10.1007/s00384-011-1325-2.

42. FitzGerald J.F., Kumar A.S. Biologic versus Synthetic Mesh Reinforcement: What are the Pros and Cons? *Clin Colon Rectal Surg*. 2014 Dec; 27(4): 140–8. doi: 10.1055/s-0034-1394155.

Поступила/Received 22.10.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беляев Владимир Сергеевич, врач-онколог отделения онкоколопроктологической хирургии, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: al.onka@yandex.ru. SPIN-код: 5219-3329. ORCID: 0000-0001-7598-9341.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 2505-2322. Researcher ID (WOS): O-8028-2015. ORCID: 0000-0003-0075-215X.

Несытых Анатолий Анатольевич, заведующий отделением онкоколопроктологической хирургии, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 7841-9806. ORCID: 0000-0002-8586-3141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Беляев Владимир Сергеевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Дыхно Юрий Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Несытых Анатолий Анатольевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir S. Belyaev, MD, Oncologist, Colorectal Cancer Surgery Department, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: al.onka@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7598-9341.

Yury A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical Uni-

versity, Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-8028-2015. ORCID: 0000-0003-0075-215X.
Anatoly A. Nesytykh, MD, Head of Colorectal Cancer Surgery Department, A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8586-3141.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir S. Belyaev: study conception and design, statistical data analysis, drafting of manuscript.

Yury A. Dykhno: data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Anatoly A. Nesytykh: study conception and design, statistical data analysis, drafting of manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-132-139
УДК: 616.33-006.6-059-037:615.28:615.849.1

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Титова Л.Н., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Гамаюнов С.В., Винокурова Д.А. Влияние степени лечебного патоморфоза первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной химиолучевой терапии на показатели выживаемости больных раком желудка (два клинических наблюдения и обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 132–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-132-139.

For citation: Skoropad V. Yu., Kudriavtsev D. D., Titova L. N., Agababjan T. A., Zhavoronkova E. S., Gamayunov S. V., Vinokurova D. A. Impact of the histological regression grade of the primary tumor and regional lymph nodes after neoadjuvant chemoradiotherapy on survival of patients with gastric cancer: two case reports. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 132–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-132-139.

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Ю. Скоропад¹, Д.Д. Кудрявцев¹, Л.Н. Титова¹, Т.А. Агабабян¹,
Е.С. Жаворонкова¹, С.В. Гамаюнов¹, Д.А. Винокурова²

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

Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Жукова. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Обнинский институт атомной энергетики – Филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва, Россия²

Россия, 115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31, E-mail: dariavinnn@icloud.com²

Аннотация

Актуальность. Рак желудка продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Во всем мире и в России сохраняются высокие показатели заболеваемости и неудовлетворительные отдаленные результаты лечения. Применение неoadъювантной (периперационной) терапии в настоящее время все чаще рассматривается в качестве стандартного подхода в лечении местнораспространенного рака желудка и кардиоэзофагеальной зоны. По данным ряда авторов, полный морфологический ответ наблюдается у 8–20 % больных. В то же время даже наличие полного лечебного патоморфоза не гарантирует излечения всех больных и крайне мало известно о факторах прогноза после неoadъювантной терапии. **Описание.** Представлено два клинических наблюдения комбинированного лечения больных местнораспространенным раком желудка с применением неoadъювантной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр, разовая очаговая доза подводилась по методике ускоренного гиперфракционирования 1 + 1,5 Гр с интервалом между фракциями 4–5 ч. Химиотерапия проводилась конкурентно препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии; оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно капельно в 1-й и 21-й дни. При плановом гистологическом исследовании, в обоих случаях имела место полная морфологическая регрессия первичной опухоли (ypT0), однако в одном из наблюдений выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы с лечебным патоморфозом II степени. Дальнейшее наблюдение показало, что в первом случае имела место более чем 6-летняя безрецидивная выживаемость, во втором случае – прогрессирование заболевания через 3 года после лечения. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают немногочисленные данные литературы о том, что ключевым моментом, определяющим эффективность комбинированного лечения, является достижение после неoadъювантной терапии полного лечебного патоморфоза со стороны регионарных лимфатических узлов, а не только первичной опухоли.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, хирургическое лечение, клиническая регрессия, лечебный патоморфоз, выживаемость, прогноз.

IMPACT OF THE HISTOLOGICAL REGRESSION GRADE OF THE PRIMARY TUMOR AND REGIONAL LYMPH NODES AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER: TWO CASE REPORTS

V.Yu. Skoropad¹, D.D. Kudriavtsev¹, L.N. Titova¹, T.A. Agababjan¹,
E.S. Zhavoronkova¹, S.V. Gamayunov¹, D.A. Vinokurova²

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

10, Zhukov Street, 249031, Obninsk, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Moscow, Russia²

31, Kashirskoe shosse, 115409, Moscow, Russia. E-mail: dariavinnn@icloud.com²

Abstract

Background. Stomach cancer remains one of the most common malignancies worldwide, with high incidence rates and low rates of long-term treatment outcomes. Neoadjuvant therapy currently is increasingly being considered the standard therapy for locally advanced gastric and cardioesophageal cancers. A complete pathological response of the tumor has been reported to be observed in 8–20 % of patients. However, there is no guarantee that the evidence of pathological complete response will improve the cure results in all patients, and very little is known about prognostic factors after neoadjuvant therapy. **Case descriptions.** Two clinical cases of locally advanced gastric cancer were described. The patients were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy. Accelerated hyperfractionated radiotherapy (1 + 1.5 Gy/day) to a total dose of 45 Gy at intervals of 4–5 hours was administered concurrently with chemotherapy (capecitabine: 1850 mg/m² orally twice daily at 12-hour interval; oxaliplatin: 85 mg/m² intravenously on days 1 and 21). Histological examination revealed complete histological regression of the primary tumor in two cases. However, in one of the cases, metastases in regional lymph nodes with grade 2 histological tumor regression were revealed. In the first case, the patient is still alive with no evidence of disease recurrence at over 6-years after treatment. In the second case, the patient died of the disease progression 3 years after treatment. **Conclusion.** The data obtained are consistent with the few published studies reporting that pathological complete response to neoadjuvant therapy of not only the primary tumor but also regional lymph nodes is the key point determining the effectiveness of the combined modality treatment.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, surgical treatment, clinical response, pathological tumor response, prognosis.

Введение

Рак желудка (РЖ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Во всем мире и в России сохраняются высокий уровень заболеваемости и низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости [1]. Применение неoadъювантной (периоперационной) терапии в настоящее время все чаще рассматривается в качестве стандартного подхода в лечении местнораспространенного рака желудка и кардиоэзофагеальной зоны [2]. В связи с этим в 8-й редакции классификации AJCC было впервые введено стадирование опухоли после применения неoadъювантной терапии и выполнения операции (ypTNM) [3]. Выраженный ответ опухоли по данным морфологического исследования после неoadъювантной терапии является общепризнанным фактором благоприятного прогноза при злокачественных новообразованиях ряда локализаций (рак легкого, молочной железы, прямой кишки и др.). В отношении рака желудка данная закономерность до настоящего времени изучена не столь подробно в

связи с недостаточным количеством наблюдений. Тем не менее имеются данные о высоких цифрах безрецидивной и общей выживаемости больных в случае достижения полного и выраженного лечебного патоморфоза [4–6]. По данным ряда авторов, полный морфологический ответ опухоли наблюдается у 8–20 % больных [4]. В то же время даже наличие полного лечебного патоморфоза не гарантирует излечения у всех больных, и крайне мало известно о факторах прогноза после проведения неoadъювантной терапии. В мировой литературе описаны единичные случаи различного ответа на проводимую терапию со стороны первичной опухоли желудка и регионарных метастазов (ypT0N0/N+), и, по данным ряда авторов, именно состояние регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной терапии может являться наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза [7, 8].

Клиническое наблюдение 1

Больная К., 70 лет, госпитализирована в МРНЦ 30.01.13 с диагнозом: Рак желудка. Из анамнеза из-

вестно, что в течение 3 мес предъявляла жалобы на изжогу, отрыжку, в последнее время отмечает затруднения при проглатывании твердой пищи.

По данным ФГДС была диагностирована язвенно-инфильтративная опухоль кардиального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода. При гистологическом исследовании – умереннодифференцированная тубулярная аденокарцинома (рис. 1а). По данным СКТ: опухоль проксимальной трети желудка с переходом на абдоминальный сегмент пищевода без признаков внеорганного распространения и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 2а).

Выполнена диагностическая лапароскопия (12.02.13): данных за канцероматоз брюшины не получено, при цитологическом исследовании лаважа брюшной полости опухолевые клетки не обнаружены. В итоге был выставлен клинический диагноз: Рак кардиального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода ПА ст. (сТ3N0M0). Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертензия II ст., риск развития ССО – 4. Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

В рамках протокола клинического исследования было запланировано комбинированное лечение с проведением на первом этапе химиолучевой терапии. С 18.02.13 по 14.03.13 был проведен курс неоадьювантной химиолучевой терапии: СОД составила 45 Гр, разовая очаговая доза подводилась методикой ускоренного гиперфракционирования 1 + 1,5 Гр с интервалом между фракциями 4–5 ч, что соответствует 84 ед. ВДФ. Применяли статическое трехпольное облучение высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20» с энергией тормозного пучка 6 МэВ. Химиотерапия проводилась конкурентно препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за 2 приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии (суммарная доза – 74 г); оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно капельно в 1-й и 21-й дни (суммарная доза – 300 мг). Лечение перенесла удовлетворительно, наблюдалось транзиторное повышение АСТ (печеночная токсичность I степени).

По данным контрольной СКТ изображение опухоли не получено. КТ-данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, как и прежде, не выявлено (рис. 2б).

В мае 2013 г. больной была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При ревизии опухоль в желудке не определяется, данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов не получено. Продолжительность операции составила 150 мин.

Гистологическое исследование: в области тела и субкардиального отдела желудка – хронический гастрит с очагами гиперплазии слизистой оболочки и очагами дисплазии эпителия I, II, III степени. В исследованных лимфатических узлах и краях резекции опухолевого роста не выявлено. Терпевтический патоморфоз Ia степени по классификации Becker (рис. 1б).

Заключительный диагноз: Рак кардиального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода сТ3N0M0. Химиолучевая терапия (СОД 45 Гр + капецитабин, оксалиплатин). Гастрэктомия D2 (28.05.13). урT0N0M0.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была выписана в удовлет-

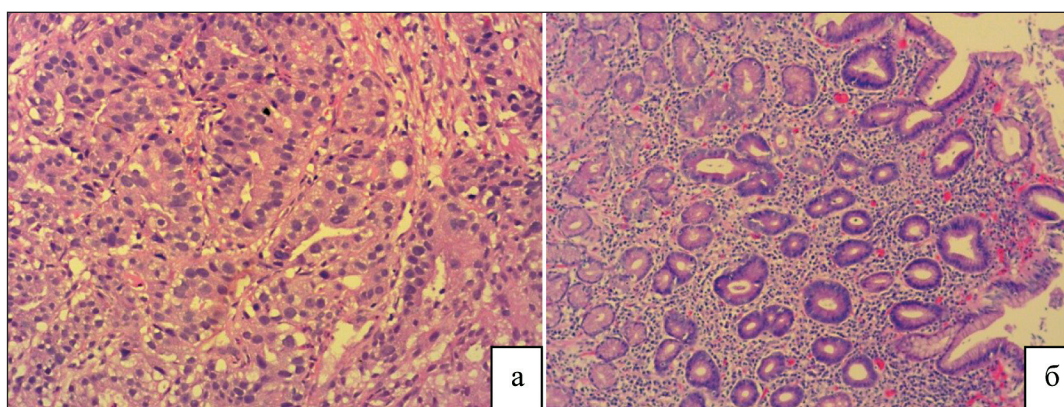


Рис. 1. Микрофото. Морфологическое исследование биопсийного и операционного материала: а – в материале биопсии фрагменты слизистой желудка с инвазивным ростом умереннодифференцированной аденокарциномы смешанного типа по Lauren. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б – при исследовании операционного материала слизистая желудка с регенераторными изменениями, диффузной умеренно выраженной лимфо-лейкоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, полнокровием тонкостенных сосудов капиллярного типа. Морфологическая картина соответствует лечебному патоморфозу Ia степени по Becker. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Microphoto. Histological examination of biopsy and surgical specimens:

a: biopsy specimens: fragments of gastric mucosa with invasive growth of moderately differentiated adenocarcinoma of mixed type according to Lauren. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$; b: surgical specimens: the gastric mucosa with regenerative changes, diffuse moderate lymphocytic and plasmocytic infiltration, full blood of thin-walled capillary vessels. The pathological pattern corresponds to the grade 1 pathological regression according to Becker. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

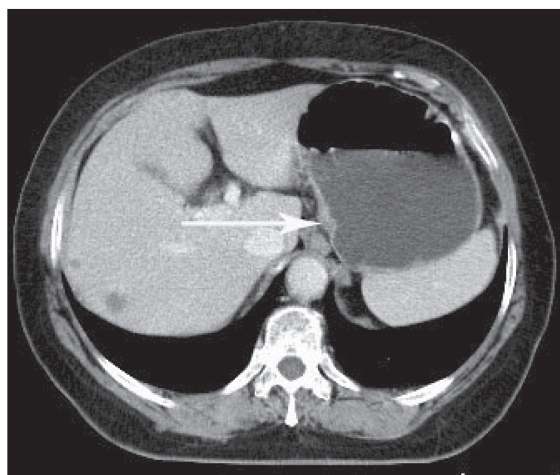


Рис. 2а. СКТ органов брюшной полости до лечения (клиническое наблюдение 1). Опухоль кардиального отдела желудка с признаками перехода на абдоминальный сегмент пищевода (отмечено стрелкой). КТ-данных за внеорганное распространение опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов не получено

Fig. 2a. Spiral CT of the abdomen before treatment (clinical case 1). Tumor in the gastric cardia with invasion into the abdominal esophagus (arrow). No tumor spread beyond the organ and metastases to regional lymph nodes are found

ворительном состоянии на 12-е сут после операции. Регулярно наблюдалась у онколога по месту жительства и в МРНЦ. На июль 2019 г. жива без признаков прогрессирования опухоли (продолжительность жизни более 77 мес).

Клиническое наблюдение 2

Больная Л., 53 лет, была госпитализирована в МРНЦ 14.01.13 с диагнозом направления «рак желудка». Из анамнеза: длительное время страдала атрофическим гастритом; с осени 2012 г. отмечала появление изжоги, усиление периодических болей в эпигастрии, снижение веса.

При ФГДС диагностирована инфильтративная опухоль проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный сегмент пищевода. При гистологическом исследовании – умереннодифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка, кишечный тип по Лаурену. По данным эндосонографии опухоль проксимального отдела желудка, инфильтрирует все слои с выходом в окружающую клетчатку; абдоминальный сегмент пищевода до уровня диафрагмы неравномерно утолщен за счет опухоли; в проекции опухоли визуализируются лимфатические узлы до 20 мм. По данным СКТ опухоль проксимальной трети желудка с переходом на абдоминальный и внутридиафрагмальный сегменты пищевода и распространением на печеночно-желудочную связку (рис. 3), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 4).

Выполнена диагностическая лапароскопия (28.01.13): данных за канцероматоз брюшины не получено, при цитологическом исследовании

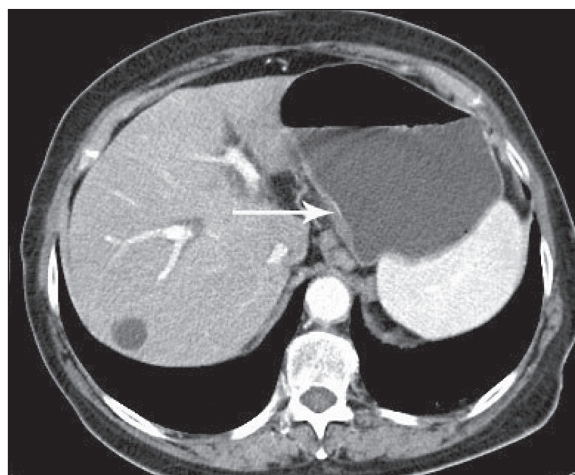


Рис. 2б. СКТ органов брюшной полости после лечения (клиническое наблюдение 1). Изображение опухоли желудка не получено. Обращает на себя внимание слоистое строение стенки органа, отмечается интенсивное накопление контрастного вещества в слизистой оболочке желудка (отмечено стрелкой). КТ-данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов не получено

Fig. 2b. Spiral CT of the abdomen after treatment (clinical case 1). CT scan shows no tumor in the stomach. Intense contrast accumulation in the gastric mucosa is seen (arrow). There is no regional lymph node metastasis

лаважа брюшной полости опухолевые клетки не обнаружены. Больной был выставлен клинический диагноз: Рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный и внутридиафрагмальный сегменты пищевода IIIc стадии (сT4aN3aM0). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия I ст.

В рамках протокола клинического исследования было запланировано комбинированное лечение с



Рис. 3. СКТ органов брюшной полости после лечения (клиническое наблюдение 2). Опухоль кардиального и субкардиального отделов желудка с признаками перехода на абдоминальный и внутридиафрагмальный сегменты пищевода, распространением на печеночно-желудочную связку (отмечено стрелкой)

Fig. 3. Spiral CT of the abdomen before treatment (clinical case 2). Tumors in the cardiac and subcardiac regions of the stomach with invasion into the abdominal and intra-diaphragmatic segments of the esophagus, spread to the hepatic-gastric ligament (arrow)

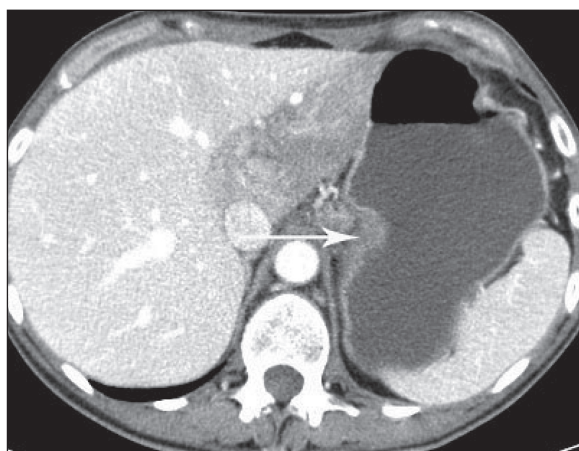


Рис. 4. СКТ органов брюшной полости до лечения (клиническое наблюдение 2). Метастатическое поражение лимфатических узлов малой кривизны желудка (отмечено стрелкой)

Fig. 4. Spiral CT of the abdomen before treatment (clinical case 2). Metastases in lymph nodes of the lesser curvature of the stomach (arrow)

проведением на первом этапе курса химиолучевой терапии. С 30.01.13 по 20.02.13 был проведен курс неоадъювантной химиолучевой терапии. Имели место проявления гематологической (анемия I ст.), печеночной (повышение АЛТ, II ст.), желудочно-кишечной (тошнота, II ст.) токсичности; а также аллергическая реакция в виде мелкой папулезной сыпи на руках, шее, лице, сопровождавшаяся жалобами на кожный зуд. Гипертермия не отмечалась. Проявления аллергической реакции были купированы в течение 5 сут введением антигистаминных препаратов. В связи с токсическими явлениями курс химиолучевой терапии был прерван на дозе 40 Гр; суммарная доза капецитабина – 52 г, суммарная доза оксалиплатина – 256 мг. При контрольной ФГС (04.04.13): в области кардии локальный участок ригидной слизистой (биопсия), пищевод интактен. Морфологическое исследование биоптата – фрагменты слизистой оболочки желудка с выраженной лимфоидной инфильтрацией и фиброзом. По данным контрольной СКТ отмечается положительная динамика в виде уменьшения толщины стенки органа в зоне поражения, степени внеорганного распространения (рис. 5), уменьшение количества и размеров лимфатических узлов (рис. 6).

11.04.13 больной была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При ревизии в проксимальном отделе желудка не четко пальпируется утолщение стенок; с целью уточнения границ опухоли была выполнена интраоперационная ФГС. Определяются увеличенные, плотные лимфатические узлы в малом сальнике. Выполнено срочное морфологическое исследование границы резекции пищевода – опухолевого роста не выявлено. Продолжительность операции – 160 мин.

Гистологическое исследование: макроскопически – слизистая желудка не изменена, микроскопи-

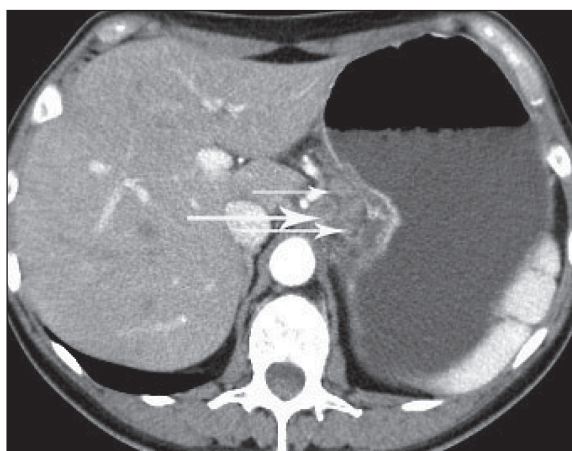


Рис. 5. СКТ органов брюшной полости после лечения (клиническое наблюдение 2). Отмечается уменьшение размеров опухоли и степени внутри- и внеорганного распространения (отмечено стрелками)

Fig. 5. Spiral CT of the abdomen after treatment (clinical case 2). Decrease in the tumor size and degree of intra- and extra-organ dissemination is seen (arrow)

чески – в фрагментах, взятых вблизи прошитого участка, в подслизистом слое фиброз с очаговой лимфоидной инфильтрацией, опухолевых элементов не обнаружено. Терапевтический патоморфоз Ia степени по Becker. В 3 из 4 лимфатических узлах малого сальника метастазы аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза II ст. В остальных исследованных лимфатических узлах (n=6) и краях резекции опухолевого роста не выявлено.

Заключительный основной диагноз: Рак проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный и внутридиафрагмальный сегменты пищевода cT4aN3aM0. Химиолучевая терапия (СОД 40 Гр + капецитабин, оксалиплатин). Гастрэктомия D2 (11.04.13). ypT0N2M0.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная была выписана в удовлетво-

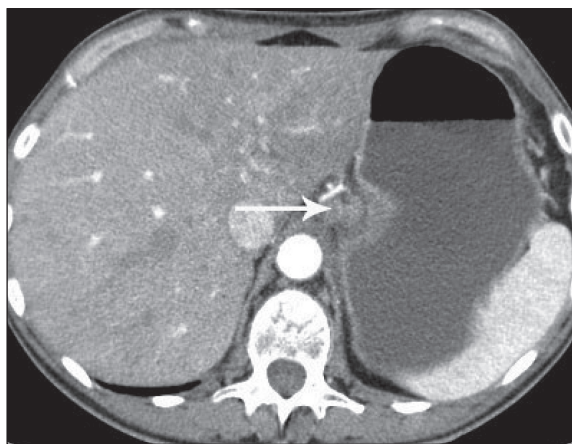


Рис. 6. СКТ органов брюшной полости после лечения (клиническое наблюдение 2). Уменьшение количества и размеров лимфатических узлов малой кривизны желудка (отмечено стрелкой)

Fig. 6. Spiral CT of the abdomen after treatment (clinical case 2). Reduction in the number and size of lymph nodes of the lesser curvature of the stomach is seen (arrow)

рительном состоянии на 12-е сут после операции. Наблюдалась у онколога по месту жительства и в МРНЦ. В январе 2015 г. при обследовании были выявлены множественные метастазы в легкие и забрюшинные лимфатические узлы. Умерла в марте 2016 г., продолжительность жизни составила 38 мес.

Обсуждение

Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка и кардиоэзофагеальной зоны до настоящего времени остаются неутешительными, в связи с чем применение неоадьювантной (периоперационной) терапии все чаще рассматривается в качестве стандартного подхода к комплексному лечению [2]. Совершенствование методик неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии привело к закономерному увеличению частоты наблюдений случаев полной морфологической регрессии до 8–20 % [4, 5, 8]. По данным ряда авторов, в том числе метаанализа 17 исследований, показатели выживаемости у больных, у которых наблюдается полная или выраженная морфологическая регрессия опухоли (так называемые «респонденты»), достоверно выше, чем у больных с меньшей степенью ответа опухоли (так называемые «нереспонденты») [4, 5]. Однако факторы прогноза в этой группе больных в связи с малым количеством наблюдений до настоящего времени изучены недостаточно. Наиболее благоприятные отдаленные результаты лечения имеют место в тех случаях, когда регистрируется полный лечебный патоморфоз со стороны как первичной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов (ypT0N0), в то же время клиническая стадия достоверного влияния не оказывает [4, 6–9].

R.C. Fields et al. [9] представили результаты лечения 60 больных, из них у 78 % – кардиоэзофагеальный рак, у 83 % – cT3, у которых после неоадьювантной терапии (у 46 % – химиолучевая терапия, у 54 % – химиотерапия) был выявлен полный лечебный патоморфоз (ypT0N0). При медиане наблюдения 46 мес рецидивы заболевания были зарегистрированы через 1 год – у 12 % больных, через 3 и 5 лет – у 27 % больных. С практически равной частотой наблюдались отдаленные метастазы и локорегионарные рецидивы.

H. Cho et al. [6] проследили отдаленные результаты лечения 22 больных раком желудка, у которых после неоадьювантной химиотерапии (в большинстве случаев сочетание препаратов платины и S1) был зарегистрирован полный лечебный патоморфоз со стороны первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Исходно РЖ III стадии был диагностирован в 55 % случаев, РЖ IV стадии (наличие метастазов в парааортальные лимфатические узлы и наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины) – в 32 %. Общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 96 и 85 %; безрецидивная выживаемость – 91 и 75 % соответственно. Во всех случаях имели место отдаленные метастазы.

В литературе представлены данные 2 исследований, посвященных анализу влияния метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ypN+) на отдаленные результаты лечения РЖ (таблица). Больным проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия, во всех случаях операции имели радикальный характер (R0). По данным авторов, показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости были значимо выше в случаях ypT0N0 по сравнению с ypT0N+ ($p=0,019–0,02$). По результатам многофакторного анализа,

Таблица/Table

Влияние категории ypN+ на отдаленные результаты лечения больных
Impact of ypN + category on long-term treatment outcomes of patients

Авторы/ Authors	Кол-во больных/ Number of patients	ypTN	Отдаленные результаты лечения/ Long-term treatment outcomes	p
Gaca [7]	28	ypT0N0	Медиана безрецидивной выживаемости – 50 мес/ Median disease-free survival: 50 months	0,02
	7	ypT0N+	Медиана безрецидивной выживаемости: – 8 мес/ Median disease-free survival: 8 months	
Stark [8]	77	ypT0Nany	Медиана общей выживаемости – 10 лет/ Median overall survival: 10 years 5-летняя общая выживаемость – 61 %/ 5-year overall survival: 61%	0,019
	67	ypT0N0	Медиана общей выживаемости – 10,2 года/ Median overall survival: 10.2 years 5-летняя общая выживаемость – 68,8 %/ 5-year overall survival: 68.8 %	
	10	ypT0N+	Медиана общей выживаемости – 2,56 года/ Median overall survival: 2.56 years 5-летняя общая выживаемость – 22,9 %/ 5-year overall survival: 22.9 %	

категория урN+ была статистически значимым независимым фактором негативного прогноза ($p=0,03-0,001$) [7, 8].

Таким образом, приведенные клинические наблюдения подтверждают данные ряда авторов о том, что именно состояние лимфатических узлов после проведения неoadъювантной терапии является наиболее значимым независимым фактором прогноза. Даже в случае полного лечебного пато-

морфоза со стороны первичной опухоли наличие метастазов в лимфатических узлах связано с низкими показателями выживаемости.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [10–12].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 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)].
2. Network NCC. Gastric cancer. Version 2.2018 [Internet]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. (cited 20.12.2018).
3. 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.
4. 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.
5. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients. Langenbecks Arch Surg. 2013 Feb; 398(2): 211–20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5.
6. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature. Ann Surg Oncol. 2015 Mar; 22(3): 787–92. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
7. Gaca J.G., Petersen R.P., Peterson B.L., Harpole D.H. Jr, D'Amico T.A., Pappas T.N., Seigler H.F., Wolfe W.G., Tyler D.S. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. Ann Surg Oncol. 2006; 13(3): 340–6. doi: 10.1245/ASO.2006.02.023.
8. Stark A.P., Ikoma N., Chiang Y.J., Estrella J.S., Das P., Minsky B.D., Blum M.M., Ajani J.A., Mansfield P., Badgwell B.D. Characteristics and

Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. Ann Surg Oncol. 2019 Oct; 26(11): 3602–3610. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.

9. Fields R.C., Strong V.E., Gönen M., Goodman K.A., Rizk N.P., Kelsen D.P., Ilson D.H., Tang L.H., Brennan M.F., Coit D.G., Shah M.A. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. Br J Cancer. 2011 Jun 7; 104(12): 1840–7. doi: 10.1038/bjc.2011.175.

10. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and Risk. 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

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

12. К 115-летию отечественной радиологии. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Biomedical Photonics. 2019; 8(2): 47–50. [To the 115th anniversary of Russian radiology. The history of the development of radiation therapy: radiation diagnosis in the MRRRC them. A.F. Tsyba. Biomedical Photonics. 2019; 8(2): 47–50. (in Russian)].

Поступила/Received 28.10.2019
Принята в печать/Accepted 26.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом торако-абдоминальной онкологии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич, научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1680-5735. Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Агабабян Татев Артаковна, кандидат медицинских наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5752-3393.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7957-0115. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Обнинск, Россия).

Винокурова Дарья Алексеевна, студент, Обнинский институт атомной энергетики – Филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (г. Москва, Россия). E-mail: dariavinnn@icloud.com. ORCID: 0000-0002-9025-6354.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич: набор клинического материала, анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Титова Людмила Николаевна: планирование и проведение лучевой терапии, анализ данных, составление черновика рукописи.

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

Жаворонкова Екатерина Сергеевна: проведение гистологических исследований, анализ данных гистологических исследований и степени патоморфоза, составление черновика рукописи.

Гамаюнов Сергей Викторович: анализ данных, составление черновика рукописи.

Винокурова Дарья Алексеевна: анализ данных, составление черновика рукописи.

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). Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Dmitriy D. Kudryavtsev, Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8505-2018. ORCID: 0000-0003-0406-0046.

Lyudmila N. Titova, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

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

Ekaterina S. Zhavoronkova, MD, Pathologist, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7957-0115. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019.

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

Darya A. Vinokurova, Student, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (Moscow, Russia). E-mail: dariavinnn@icloud.com. ORCID: 0000-0002-9025-6354.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: study conception and design, data collection and analysis, drafting of manuscript.

Dmitriy D. Kudryavtsev: data collection and analysis, statistical analysis, drafting of manuscript.

Lyudmila N. Titova: planning of radiation therapy, data analysis, drafting of manuscript.

Tatev A. Agababjan: analysis of SCT data, statistical analysis, drafting of manuscript.

Ekaterina S. Zhavoronkova: histological analysis, drafting of manuscript.

Sergey V. Gamayunov: data analysis, drafting of manuscript.

Darya A. Vinokurova: data 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: Васильев Н.В., Маркович В.А., Фролова И.Г., Ермоленко Р.В., Мальцева А.А., Ковалев О.И., Лютикова П.О. Полинеоплазия, ассоциированная с GIST: обзор литературы и редкий случай из практики. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 140–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-140-146.

For citation: Vasilyev N.V., Markovich V.A., Frolova I.G., Ermolenko R.V., Maltseva A.A., Kovalev O.I., Lyutikova P.O. Polyneoplasia associated with gastrointestinal stromal tumor: literature review and case report. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 140–146. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-140-146.

ПОЛИНЕОПЛАЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С GIST: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.В. Васильев¹, В.А. Маркович¹, И.Г. Фролова¹, Р.В. Ермоленко¹,
А.А. Мальцева², О.И. Ковалев², П.О. Лютикова²

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

Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nv-vasilev@mail.ru¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия²

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – демонстрация редкого клинического случая полинеоплазии, ассоциированной с GIST, объединяющей 3 злокачественных новообразования различной локализации и тканевого происхождения. Научный интерес вызван необходимостью изучения полинеоплазий, ассоциированных с GIST, которые возможно объяснить концепцией M.G. Rodriquenz et al. (2016), предполагающей особую роль солитарной GIST в потенциальном развитии полинеоплазии. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации с января 2009 г. по октябрь 2019 г. Из 507 найденных исследований 21 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** На сегодняшний день феномен полинеоплазии достаточно широко распространен. В большинстве случаев полинеоплазии представлены двумя опухолями, и относительно редки наблюдения, включающие большее число новообразований. Среди всех первично-множественных опухолей наше внимание привлекла полинеоплазия, содержащая GIST. Обычно новообразования, сочетающиеся с GIST, локализуются в желудочно-кишечном тракте, а также они встречаются в органах мочевыделительной системы, женской половой сферы, в щитовидной железе, молочной железе, легких, яичках. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует достаточно редкое явление полинеоплазии, которое объединяет 3 злокачественных новообразования, в том числе GIST прямой кишки. Примечателен тот факт, что первичная GIST в прямой кишке развивается в 4 % случаев.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли толстой и прямой кишки, GIST, потенциал злокачественности.

POLYNEOPLASIA ASSOCIATED WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

N.V. Vasilyev¹, V.A. Markovich¹, I.G. Frolova¹, R.V. Ermolenko¹,
A.A. Maltseva², O.I. Kovalev², P.O. Lyutikova²

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

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nv-vasilev@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt Street, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to demonstrate a rare clinical case of polyneoplasia associated with GIST, combining three malignant neoplasms of different nosological affiliation and different tissue origin. Scientific interest is caused by the need to study polyneoplasia associated with GIST, which can be explained by the concept of Rodriquenz M.G. et al. (2016), suggesting the special role of a solitary GIST in the potential development of polyneoplasia. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in the Medline, Cochrane Library, Elibrary systems, including publications from January 2009 to October 2019. Of the 507 studies, 21 were used to write a systematic review. **Results.** In the vast majority of cases, polyneoplasia is represented by two malignant neoplasms in a single patient. Primary multiple metachronous and primary multiple synchronous tumors with three or more tumors are observed very rarely. Among all multiple primary tumors, our attention was drawn to polyneoplasia containing GIST. A neoplasm associated with a GIST is localized mainly in the gastrointestinal tract, and also occurs in the organs of the urinary system, female genital system, thyroid gland, breast, lungs, and testicles. **Conclusion.** This clinical case is a rather rare phenomenon of polyneoplasia associated with GIST of rectum, which combines three malignant neoplasms. It should be noted that primary GIST in the rectum occurs in 4% of cases.

Key words: primary multiple malignant tumors of the colon and rectum, GIST, malignancy potential.

Введение

Явление полинеоплазии впервые описано в литературе Т. Billroth в 1889 г. [1]. Природа опухолей, формирующих полинеоплазию, чаще эпителиальная, однако наряду с эпителиальными процессами ее могут формировать мезенхимальные, нейроэктодермальные опухоли, новообразования кроветворной ткани. Опухоли, образующие полинеоплазию, как правило, имеют различную локализацию и хронологически развиваются симультанно (одновременно), синхронно (в период времени, охватывающий 6 мес) или метакронно (вторая опухоль возникает спустя 6 мес). Анализ литературы показывает, что данный феномен достаточно широко распространен. В большинстве случаев полинеоплазии представлены 2 опухолями и довольно редки наблюдения, включающие большее число новообразований [1].

Среди всех первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) наше внимание привлекла полинеоплазия, содержащая GIST. Такой интерес объяснен следующим обстоятельством: согласно концепции M.G. Rodriquenz et al., наличие GIST является фактором, обуславливающим высокий риск возникновения второй опухоли [2]. Особая роль GIST, по мнению M.G. Rodriquenz et al. (2016), позволяет рассматривать ее как «сторожевую» опухоль («sentinel tumor»), сигнализирующую о потенциальном формировании полинеоплазии [1].

Целью исследования явилась демонстрация редкого клинического случая полинеоплазии, ассоциированной с GIST-опухолью, объединяющей три злокачественных новообразования различной локализации и тканевого происхождения.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 60 лет, обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ в июле 2016 г. с жалобами на склонность к запорам, метеоризм, ложные болезненные позывы к дефекации, дискомфорт в

области прямой кишки, кровянистые выделения из прямой кишки и половых путей.

При УЗИ органов малого таза (6.07.16): матка, размерами 48×42×54 мм, расположена высоко, отклонена кпереди и вправо. Контуры четкие, ровные. Миометрий диффузно-разнородный. Срединное М-эхо составило 3 мм, что соответствует постменопаузе. Шейка матки нормальных размеров. Свободной жидкости в малом тазу не выявлено. В проекции задней стенки влагалища определяется солидное объемное образование, размерами 98×78×85 мм, с неровными контурами, средней эхогенности, с хорошо выраженным кровотоком, неоднородной структуры.

По данным МРТ органов малого таза с контрастированием (7.07.16): в проекции задней стенки влагалища визуализируется мягкотканое опухолевое образование, размерами 79×77×96 мм, верхний полюс которого оттесняет шейку матки вверх и кпереди, наружный зев сдавлен опухолью (рис. 1). Опухоль распространяется на ретроагинальную и параректальную клетчатку, оттесняет средне- и нижнеампулярный отделы прямой кишки кзади, при этом не визуализируется граница между новообразованием и наружными слоями стенки кишки на протяжении 53 мм (рис. 2). В центре структура опухоли неоднородная, за счет участков с интенсивностью сигнала, соответствующего наличию жидкости (вероятно, полости распада). При контрастном усилении опухоль интенсивно накапливает контраст. В режиме DWI образование имеет гиперинтенсивный сигнал. В области ректосигмоидного отдела толстой кишки определяется второе объемное образование, суживающее просвет органа на протяжении 60 мм. Заполненный мочевой пузырь имеет четкие контуры и нормальную толщину стенок. Заключение: опухоль стенки влагалища с вовлечением прямой кишки; подозрение на опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки.

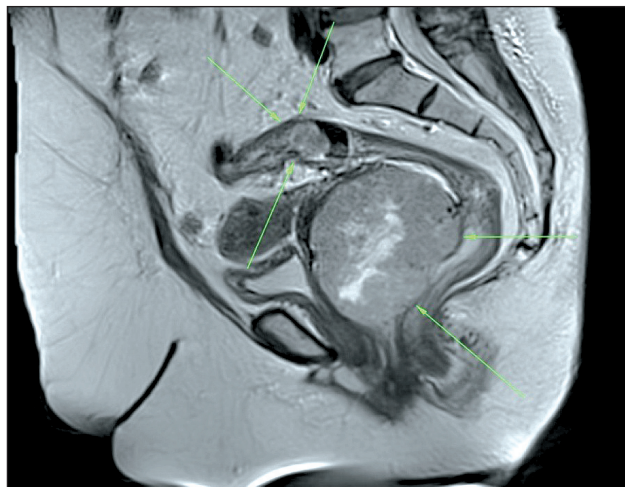


Рис. 1. МР-томограмма больной Б. в сагиттальной проекции. Визуализируется опухоль (2 стрелки) в проекции задней стенки влагалища. В просвете сигмовидной кишки определяется второе новообразование (3 стрелки)

Fig. 1. MRI of the patient B in the sagittal projection. The tumor is visualized in the projection of the vagina posterior wall (2 arrows). Second tumor is observed in the sigmoid opening (3 arrows)

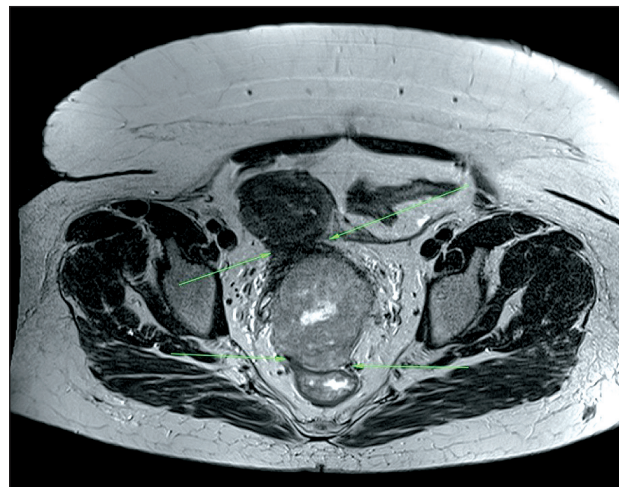


Рис. 2. МР-томограмма больной Б. в аксиальной проекции. Визуализируется опухоль, инфильтрирующая ретровагинальную и параректальную клетчатку и оттесняющая прямую кишку кзади, на этом фоне не прослеживается граница между опухолью и наружной стенкой кишки

Fig. 2. MRI scan of patient B. in axial projection. Tumor infiltrating retrovaginal and pararectal tissues and compressing the rectum posteriorly is visualized. The border between the tumor and the outside wall of the rectum is not seen

При видеоколоноскопии (11.07.16): в нижнеампулярном отделе прямой кишки по передней стенке определяется сдавление извне, протяженностью до 60 мм, слизистая не изменена. В ректосигмоидном отделе, на 20 см от ануса, по левой стенке определяется блюдцеобразная опухоль, диаметром до 50 мм. На 27 см от ануса – полиповидное образование, диаметром до 20 мм, на длинной толстой ножке. Заключение: опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки; малигнизированное полиповидное образование сигмовидной кишки; сдавление прямой кишки извне.

По результатам обследования установлен следующий диагноз: ПМЗО: опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки, полиповидное образование сигмовидной кишки; сдавление прямой кишки извне опухолью, исходящей из стенки влагалища. 18.07.16 выполнено оперативное вмешательство. При интраоперационной ревизии в области ректосигмоидного отдела толстой кишки была выявлена первая опухоль, вторая – из брюшной полости не определяется. В связи с наличием ПМЗО решено выполнить мультивисцеральную резекцию органов малого таза. В едином блоке с брыжейкой мобилизованы сигмовидная кишка, которая пересечена в пределах здоровых тканей, матка с придатками и прямая кишка в пределах параректальной фасции до уровня тазовой диафрагмы. На промежностном этапе операции, в пределах здоровых тканей мобилизованы анальный отдел прямой кишки в едином блоке с задней и проксимальным отделами передней стенки влагалища. В левой подвздошной области сформирована конечная колостома.

Макропрепарат: в ректосигмоидном отделе толстой кишки, по левой стенке имеется блюдцеобразная опухоль, диаметром 5 см, макроскопически с инвазией в мышечный слой. На 8 см проксимальнее первой опухоли, на слизистой оболочке сигмовидной кишки расположено полиповидное образование, длиной 6 см, с шириной основания – 1,5 см. В нижнеампулярном отделе прямой кишки имеется опухоль, диаметром 11 см, исходящая из подслизистых слоев, с сужением просвета кишки на протяжении 6 см, с распространением на заднюю стенку влагалища на участке площадью 2,1×3 см, но без инвазии слизистой оболочки как кишки, так и влагалища.

При гистологическом исследовании опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки построена слабополиморфными клетками, образующими многочисленные псевдожелезистые, кривозные, сосочковые структуры, лежащие в умеренной волокнистой соединительнотканной строме (рис. 3). Заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома с инвазией в мышечный слой. Опухоль сигмовидной кишки расположена в пределах слизистой оболочки и представлена слабополиморфными клетками, образующими преимущественно псевдожелезистые структуры (рис. 4). Заключение: высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки (в пределах слизистой оболочки) на фоне тубулярно-ворсинчатой аденомы с дисплазией II–III степени. Опухоль прямой кишки построена слабополиморфными веретеновидными клетками с узкими и овально-вытянутыми нормохромными ядрами. Клетки образуют пучки,

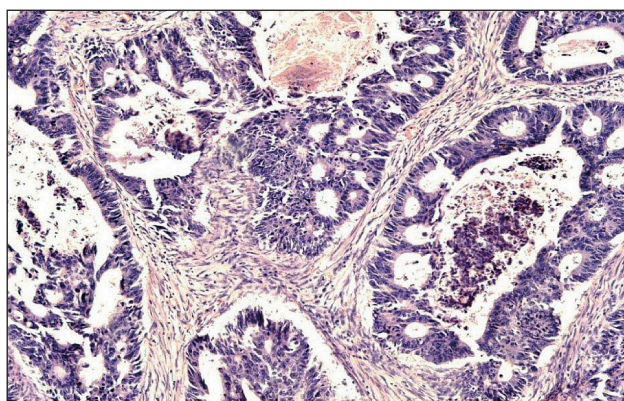


Рис. 3. Микрофото. Умереннодифференцированная аденокарцинома ректосигмоидного отдела толстой кишки. Слабо полиморфные клетки образуют псевдожелезистые, крибровые, сосочковые структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 3. Microphoto. The moderately differentiated adenocarcinoma of rectosigmoid colon. Mild pleomorphic cells form pseudoglandular, cribriform, papillary patterns. H&E (hematoxylin and eosin staining of the pathology slide), $\times 10$

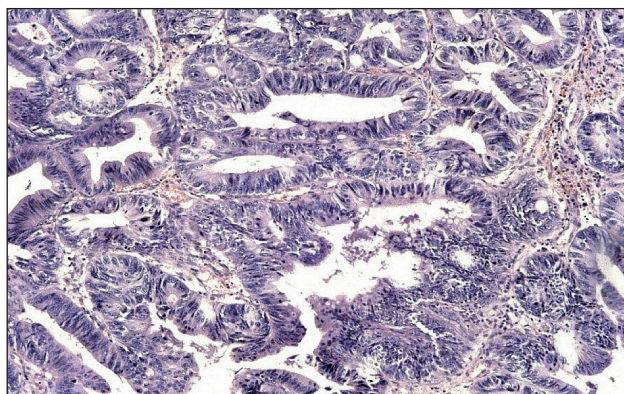


Рис. 4. Микрофото. Высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки. Слабо полиморфные клетки образуют псевдожелезистые структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 4. Microphoto. The high differentiated adenocarcinoma of sigmoid colon. Mild pleomorphic cells form pseudoglandular patterns. H&E (hematoxylin and eosin staining of the pathology slide), $\times 10$

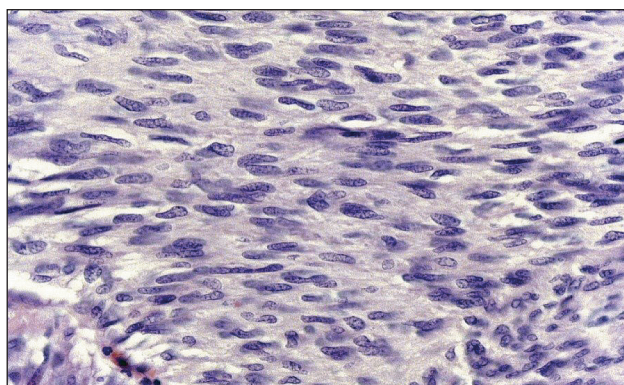


Рис. 5. Микрофото. GIST-опухоль прямой кишки. Слабо полиморфные веретеновидные клетки образуют пучки, вихревые структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 5. Microphoto. GIST tumour of rectum. Mild pleomorphic spindle cells form the fascicular and storiform patterns. H&E (hematoxylin and eosin staining of the pathology slide), $\times 20$

вихревые структуры, дольки, немногочисленные палисады, лежащие в скудном рыхлом матриксе (рис. 5). Наблюдаются обширные очаги некроза. Отмечается высокая митотическая активность (МИ 4/50). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки диффузно экспрессируют DOG-1 (clone SP31, Spring Bioscience), CD34 (clone QBEnd 10, Dako). Ki 67 (clone MIB-1, Dako) – экспрессия в $\sim 8\%$ опухолевых клеток. Отсутствует экспрессия S-100 (ноликлональное, Dako), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), SMA (clone 1A4, Dako), Cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), CD117 (c-kit) (Polyclonal, Dako). Заключение: GIST прямой кишки 6b прогностической группы (максимальный размер опухоли – 11 см; МИ – 4/50) с инвазией в стенку влагалища.

Окончательный диагноз: первично-множественная злокачественная опухоль: 1) GIST прямой кишки 6b прогностической группы, с прорастанием в стенку влагалища IIIB стадии (T4N0M0); 2) умереннодифференцированная аденокарцинома ректосигмоидного отдела толстой кишки с инвазией в мышечный слой I стадии (T2N0M0); 3) высокодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки (в пределах слизистой оболочки стенки кишки) I стадии (T1N0M0) на фоне тубулярно-ворсинчатой аденомы с дисплазией II–III степени.

Послеоперационный период протекал без осложнений, 31.07.16, на 13-е сут после операции больная выписана из стационара. Рекомендовано проведение таргетной терапии (Иматиниб) по месту жительства.

Обсуждение

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) – наиболее частая мягкотканая опухоль, развивающаяся в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [3]. Среди злокачественных новообразований пищеварительного тракта GIST встречается в 0,1–3 % случаев, чаще всего поражая желудок (60–70 %), реже тонкую кишку (30 %) и менее чем в 5 % случаев – сигмовидную и прямую кишку [3–7]. Описаны случаи экстра-гастроинтестинальных GIST, которые составляют менее 10 % [8].

Для определения степени биологической агрессивности GIST существует множество схем. В 2013 г. для использования в повседневной практике ВОЗ рекомендована схема М. Miettinen, J. Lasota (2006), базирующаяся на оценке 2 параметров (размер опухолевого узла и митотическая активность) и подразделяющая GIST на 8 прогностических групп, соответствующих разным потенциалам злокачественности: 1, 2, 3a группы – доброкачественный потенциал; 4 группа – неопределенный потенциал; 3b, 5, 6a, 6b прогностические группы – злокачественный потенциал [9]. Метастазирует GIST преимущественно в печень (78 %), брюшинное пространство (56 %) и реже в лимфатиче-

ские узлы (22 %) [2]. Чаще GIST встречается как солитарное образование, но эта опухоль может быть и компонентом полинеоплазии. По данным M.G. Rodriquenz et al. [2], такое сочетание наблюдается в достаточно широком интервале – в 4,5–43 % случаев; другие авторы описывают это явление существенно реже – в 9–27 % [10–14]. Полинеоплазия, ассоциированная с GIST (ПАГ), реже представлена сугубо GIST, при ее первично-множественной форме – до 2,5 % [2], в большинстве случаев – это комплекс опухолей разного гистотипа [2, 14, 17]. ПМЗО с GIST чаще встречается среди женщин (61 %). В возрастном аспекте ПАГ развивается преимущественно у пожилых людей (6–7 декада жизни), средний возраст при этом составляет 68 лет [2, 15].

Опухоли, составляющие ПАГ, исходят из органов пищеварительной системы в 17,1–37,9 % [16]. Гастроинтестинальная стромальная опухоль в структуре ПМЗО обычно представлена злокачественным вариантом (3b, 5, 6a, 6b прогностические группы) – в 78,3 % и в большинстве случаев локализуется в органах пищеварительной системы: желудке (59 %), тонкой кишке (29 %), сальнике (5 %), прямой кишке (4 %) и меньше 1 % в анусе, пищеводно-желудочном соединении [2].

Характеризуя новообразования, сочетающиеся с GIST-опухолью, целесообразно осветить следующие характеристики синхронной или метакронной опухоли – потенциал злокачественности, нозологическую форму, органную принадлежность. В большинстве случаев вторая опухоль имеет эпителиальное происхождение, в 10–35 % случаев она является злокачественной [5, 17]. Преимущественно новообразования, сочетающиеся с GIST, локализуются в желудочно-кишечном тракте, а также в органах мочевыделительной системы, женской половой сферы, в щитовидной железе, молочной железе, легких, яичках [17]. В 83 % случаев гистотип сочетающейся опухоли представлен аденокарциномой [5].

Среди мезенхимальных новообразований, формирующих ПАГ, присутствуют опухоли, поражающие скелет, мягкие ткани, забрюшинное пространство. Они могут быть различного гистотипа: злокачественные новообразования – эндометриальная стромальная саркома, эпителиоидная лейомиосаркома, остеосаркома, взрывающаяся дерматофибросаркома, синовиальная саркома, дедифференцированная липосаркома, атипичная

липоматозная опухоль, мезотелиома; опухоли неопределенного потенциала – фиброматоз десмоидного типа; солитарная фиброзная опухоль; доброкачественные опухоли – ангиомиолипома, лейомиома, липома [2, 14, 19–21]. Описаны наблюдения сочетающихся опухолей нейроэндокринной (карциноид), гемопозитической природы (лимфома, лейкомия, плазмноклеточная миелома) [2, 14, 19, 21].

По данным A. Agaimy et al. [14], среди 486 наблюдений частота гистотипов опухолей, сочетающихся с GIST, распределилась следующим образом: карцинома органов ЖКТ – 47 %; аденокарцинома предстательной железы – 9 %; рак молочной железы – 7 %; лимфома и лейкомия – 7 %; аденокарцинома почек – 6 %; аденокарцинома легкого – 5 %; рак женской половой сферы – 5 %; саркомы костей и мягких тканей – 3 %; нейроэндокринная опухоль – 3 %; меланома – 2 %; семинома – 1 %.

Существенно разнятся мнения авторов в отношении последовательности возникновения ПАГ, хронологически первой опухолью GIST может быть в диапазоне от 4,1 до 44,6 % случаев [12, 13]. Чаще всего комплекс, образующий ПАГ, формируют 2 новообразования. Однако описаны случаи ПМЗО, ассоциированных с GIST, состоящие из трех и более опухолей. По данным M.G. Rodriquenz et al. [2] и J.D. Murphy et al. [13], этот феномен встречается в 8,7 % и 13,7 % случаях соответственно. Сочетание четырех опухолей в ПАГ встречается крайне редко – не более 1,5 % [13].

Особый интерес представляет влияние ПМЗО на отдаленные результаты лечения. Известно, что 5-летняя выживаемость при солитарной GIST составляет 83,4 %; в случае ПАГ этот показатель значительно хуже – 62,8 %; при ПМЗО, ассоциированных с GIST и объединяющих 3 и более опухоли, 5-летняя выживаемость снижается до 49 % [11, 12].

Заключение

Представленный клинический случай представляет особый интерес, демонстрируя достаточно редкое явление полинеоплазии, ассоциированной с GIST, которое объединяет 3 злокачественных новообразования различного тканевого происхождения. Следует особо отметить, что GIST в прямой кишке встречается всего в 4 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Renda A. Multiple Primary Malignancies. Springer Science & Business Media, 2009. 287 p.
2. Rodriquenz M.G., Rossi S., Ricci R., Martini M., Larocca M., Dipasquale A., Quirino M., Schinzari G., Basso M., D'Argento E., Stripoli A., Barone C., Cassano A. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and second malignancies A novel "sentinel tumor"? A monoinstitutional, STROBE-compliant observational analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 Sep; 95(38): e4718. doi: 10.1097/MD.0000000000004718.
3. Yamamoto D., Hamada Y., Tsubota Y., Kawakami K., Yamamoto C., Yamamoto M. Simultaneous development of adenocarcinoma and gastro-

intestinal stromal tumor (GIST) in the stomach: case report. *World J Surg Oncol*. 2012. 10: 6. doi: 10.1186/1477-7819-10-6.

4. Kumar K., Rowsell C., Law C., Ko Y.-J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumour and colorectal adenocarcinoma: Two case reports. *J Gastrointest Oncol*. 2011; 2: 50–54. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2010.029.

5. Ferreira S.S., Werutsky G., Toneto M.G., Alves J.M., Piantá C.D., Breunig R.C., da Rocha A.B., Grivicich I., Garicochea B. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: Case series of a single institution experience. *Int J Surg*. 2010; 8: 314–317. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.03.008.

6. Telugu R.B., Pushparaj M., Masih D., Pulimoo A. Synchronous Appearance of Adenocarcinoma and Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) of the Stomach: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2016 Feb; 10(2): ED16–8. doi: 10.7860/JCDR/2016/17636.7289.
7. Huang Y.C., Wang J.Y., Lin P.Y., Chin C.C., Chen C.S. Synchronous prostate stromal sarcoma and Gastrointestinal stromal tumor of rectum: Case report and review of the literature. *Urology.* 2006; 68: 672.e11–672. e13. doi: 10.1016/j.urology.2006.03.018.
8. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W. Extragastric intestinal (Soft Tissue) Stromal Tumors: An Analysis of 48 Cases with Emphasis on Histologic Predictors of Outcome. *Mod Pathol.* 2000; 13 (5): 577–585. doi: 10.1038/modpathol.3880099.
9. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon, 2013. 468 p.
10. Jiang M.J., Weng S.S., Cao Y., Li X.F., Wang L.H., Xu J.H., Yuan Y. Metachronous Primary Adenocarcinoma of Lung During Adjuvant Imatinib Mesylate Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumor of Stomach. A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep; 94(36): e1484. doi: 10.1097/MD.0000000000001484.
11. Kramer K., Wolf S., Mayer B., Schmidt S.A., Agaimy A., Henne-Bruns D., Knippschild U., Schwab M., Schmieder M. Frequency, Spectrum and Prognostic Impact of Additional Malignancies in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. *Neoplasia.* 2015 Jan; 17(1): 134–40. doi: 10.1016/j.neo.2014.12.001.
12. Pandurengan R.K., Dumont A.G., Araujo D.M., Ludwig J.A., Ravi V., Patel S., Garber J., Benjamin R.S., Strom S.S., Trent J.C. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010; 21: 2107–11. doi: 10.1093/annonc/mdq078.
13. Murphy J.D., Ma G.L., Baumgartner J.M., Madlensky L., Burgoyne A.M., Tang C.-M., Martinez M.E., Sicklick J.K. Increased Risk of Additional Cancers Among Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors: A Population-Based Study. *Cancer.* 2015 Sep 1; 121(17): 2960–7. doi: 10.1002/cncr.29434.
14. Agaimy A., Wunsch P.H., Sobin L.H., Lasota J., Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23: 120–129. doi: 10.1053/j.semdp.2006.09.004.
15. Jayant K., Agrawal S., Agarwal R. Jejunal Gastrointestinal Stromal Tumor Associated with Synchronous Periapillary Adenocarcinoma – A Case Report. *Am J Med Case Rep.* 2014; 2(1): 12–15. doi: 10.12691/ajmcr-2-1-4.
16. Dincer M., Citlak G., Hut A., Tigrel L. Z., Benli C. Synchronous gastrointestinal stromal Tumor and Adenocarcinoma in the stomach. *Natn J Lab Med.* 2017; 6(1): PC07PC08. doi: 10.7860/NJLM/2017/24604.2201.
17. Vasilakaki T., Koulia K., Tsavari A., Arkoumani E., Kouroumpas E., Pavlis A., Christopoulos G., Stamatiou K., Manoloudaki K., Zisis D. Synchronous Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor and Colon Adenocarcinoma: A Case Report. Hindawi Publishing Corporation. *Case Rep Oncol Med.* 2014; 2014: 305848. doi: 10.1155/2014/305848.
18. Kurihara Y., Sakai Y., Tomita T. Complete response to imatinib mesylate treatment in jejuna leiomyosarcoma subsequently developing gastrointestinal stromal tumor and desmoids tumor. *Am J Exp Clin Res.* 2014; 1 (1): 11–15.
19. Şahin S., Seçkin S., Arslan E., Çağlayan K., Zengin K., Tanık S. Triple Synchronous Tumors in a Patient: Gastric Adenocarcinoma, Omental Gastrointestinal Stromal Tumor and Renal Angiomyolipoma. *Am J Cancer.* 2014; 2(2): 1–10.
20. Grobmyer S.R., Luther N., Antonescu C.R., Singer S., Brennan M.F. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2004; 101: 2633–2635.
21. Rebegea L.F., Pătraşcu A., Miron D., Dumitru M.E., Firescu D. Metachronous gastrointestinal stromal tumor associated with other neoplasia – case presentation. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57(4): 1429–1435.

Поступила/Received 04.07.2019
Принята в печать/Accepted 28.10.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. SPIN-код: 1627-5226. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. SPIN-код: 2954-8330. Author ID (РИНЦ): 968514. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Ермоленко Роман Владимирович, аспирант, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Мальцева Анастасия Алексеевна, кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Ковалев Олег Игоревич, кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

Люткова Полина Олеговна, кафедра онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Васильев Николай Вольтович: литературный обзор, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление статьи.

Маркович Виталий Александрович: ведение пациентов, сбор анамнестической информации, разработка тактики лечения, литературный обзор, разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, оформление статьи.

Ермоленко Роман Владимирович: анализ и подбор МРТ-сканов.

Фролова Ирина Георгиевна: анализ и подбор МРТ-сканов.

Мальцева Анастасия Алексеевна: сбор информации, работа с документацией.

Ковалев Олег Игоревич: сбор информации, работа с документацией.

Люткова Полина Олеговна: сбор информации, работа с документацией.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolai V. Vasilyev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Vitaly A. Markovich, MD, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7599-1211.

Irina G. Frolova, MD, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8212-2012. Author ID (Scopus): 7006413170. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

Roman V. Ermolenko, Postgraduate, Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia A. Maltseva, MD, Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Oleg I. Kovalev, MD, Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Polina O. Lyutikova, MD, Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Nikolai V. Vasilyev: data collection and interpretation, analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Vitaly A. Markovich: data collection and interpretation, study design and conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript, writing of the manuscript.

Irina G. Frolova: analysis and selection of MRI scans.

Roman V. Ermolenko: analysis and selection of MRI scans.

Anastasia A. Maltseva: data collection and interpretation.

Oleg I. Kovalev: data collection and interpretation.

Polina O. Lyutikova: data collection and interpretation.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Рябов А.Б., Пикин О.В., Абу-Хайдар О.Б. Злокачественный вариант солитарной фиброзной опухоли плевры в сочетании со стойкой гипогликемией: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 147–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-147-152.

For citation: Ryabov A.B., Pikin O.V., Abu-Khaidar O.B. Solitary fibrous malignant tumor of the pleura with associated hypoglycemia: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 147–152. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-147-152.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ВАРИАНТ СОЛИТАРНОЙ ФИБРОЗНОЙ ОПУХОЛИ ПЛЕВРЫ В СОЧЕТАНИИ СО СТОЙКОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Б. Рябов¹, О.В. Пикин¹, О.Б. Абу-Хайдар²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: abouhaidar@yandex.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23²

Аннотация

Актуальность. Солитарная фиброзная опухоль (СФО) – редкая мезенхимальная опухоль фибробластической природы. Общепринятой классификации СФО не существует. Основным методом лечения больных с СФО является хирургический. Рецидив заболевания возникает в 2–14 % наблюдений. При возникновении рецидива целесообразно повторное оперативное вмешательство, поскольку альтернативные методы лечения малоэффективны. Менее чем у 5 % больных в клинической картине на первый план выходят явления стойкой гипогликемии, показатели возвращаются к норме на 2–4 день после удаления опухоли. **Описание клинического случая.** Больная К., 53 лет, госпитализирована в торакальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена 01.11.16 в тяжелом состоянии, уровень сознания – сопор. Тяжесть состояния обусловлена синдромом сдавления и смещения структур средостения влево, дыхательной недостаточностью: анемией, гликемией 1,2 ммоль/мл. Установлен диагноз с помощью иммуногистохимического исследования: солитарная фиброзная опухоль, злокачественный вариант. В предоперационном периоде с целью поддержания уровня гликемии в пределах нормальных значений проводилась непрерывная инфузия раствора 10 % глюкозы, общий объем инфузии в сутки составил 10 л, что позволило поддержать гликемию в пределах нормальных значений. Больная оперирована в МНИОИ им. Герцена в объеме удаления опухоли правого гемиторакса с атипичной резекцией средней и нижней долей правого легкого. В послеоперационном периоде гликемия нормализовалась, в дополнительном лечении не нуждалась. **Заключение.** Солитарная фиброзная опухоль – редкое новообразование мезенхимальной природы, публикации, посвященные этой проблеме, носят в основном описательный характер, а отсутствие четких диагностических критериев и стандартов диагностики обуславливает актуальность описания отдельных случаев. Клинические проявления заболевания заметны, как правило, в случае наличия образований больших размеров. Показано раннее своевременное хирургическое удаление новообразования при подозрении на солитарную фиброзную опухоль, так как со временем условно доброкачественное новообразование может приобретать злокачественный характер и метастазировать.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, плевра, хирургическое лечение.

SOLITARY FIBROUS MALIGNANT TUMOR OF THE PLEURA WITH ASSOCIATED HYPOGLYCEMIA: A CASE REPORT

A.B. Ryabov¹, O.V. Pikin¹, O.B. Abu-Khaidar²

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia¹

3, Botkinsky Proezd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: aboukhaidar@yandex.ru¹

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

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia²

Abstract

Background. Solitary fibrous tumor (SFT) is a rare mesenchymal neoplasm of fibroblastic origin. There is no generally accepted classification for SFT. Surgery is the main treatment modality. Disease recurrence occurs in 2–14 % of patients. Re-surgery is recommended to treat recurrence because alternative treatment options are ineffective. Persistent hypoglycemia is observed in less than 5 % of patients, and values return to normal 24 days after tumor removal. **Case description.** A 53-year-old woman was admitted to the Thoracic Department of P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology with consciousness disorder at the level of spoor. The severity of the disease was caused by the syndrome of compression and displacement of the mediastinal structures to the left and respiratory failure: anemia, glycemia 1.2 $\mu\text{mol/ml}$. Immunohistochemical examination revealed solitary fibrous tumor with evidence of malignancy. In the preoperative period, to maintain the glycemia level within the normal range, continuous infusion of 10 % glucose solution was administered. The total infusion volume was 10 liters per day. Tumor in the right hemithorax was removed and atypical resection of the middle and lower lobes of the right lung was performed. In the postoperative period, glucose levels were in normal limits and additional treatment was not required. **Conclusion.** SFT is a rare neoplasm of mesenchymal origin. The lack of clear diagnostic criteria and diagnostic standards for the description of individual cases remains relevant. Clinical manifestations of disease occur mainly in cases with large tumors. Early timely surgical excision of the tumor in case of suspicion of a solitary fibroid tumor is recommended, since over time, benign neoplasm may acquire a malignant behavior and metastasize.

Key words: solitary fibrous tumor, pleura, surgical treatment.

Солидарная фиброзная опухоль (СФО) – редкая мезенхимальная опухоль фибробластической природы. Источником опухоли является фиброзная субмезотелиальная ткань [1]. По данным литературы, СФО диагностируют в 5 % случаев опухолевого поражения плевры. Частота встречаемости данного новообразования – 2,8 на 100 000 обследованных, пик заболеваемости приходится на лиц старше 50 лет [2]. Общепринятой классификации СФО не существует. Наиболее часто встречается доброкачественный вариант опухоли, реже – злокачественный [3]. В последнем случае размеры опухоли обычно превышают 10 см в диаметре с признаками инвазии в субплевральные слои легкого, грудной стенки, диафрагмы. При длительном существовании может наблюдаться трансформация доброкачественного варианта СФО в злокачественный с диссеминацией по плевре [4].

Основным методом лечения больных с СФО является хирургическое вмешательство. Рецидив заболевания возникает в 2–14 % наблюдений, чаще при злокачественной форме СФО. При развитии рецидива целесообразно повторное оперативное вмешательство, поскольку альтернативные методы лечения малоэффективны [2].

Для дифференциальной диагностики СФО широко используют иммуногистохимический метод,

определяя экспрессию виментина и отсутствие экспрессии цитокератина. Патогномоничным признаком СФО является экспрессия маркера CD34 и протоонкогена bcl-2, отсутствующая при мезотелиоме и саркоме [5].

Чаще опухоль протекает бессимптомно, и ее выявляют случайно при плановом рентгенологическом исследовании. Симптомы зависят от размера опухоли и степени давления на смежные структуры. Менее чем у 5 % больных в клинической картине на первый план выходят явления стойкой гипогликемии вследствие продукции опухолью инсулиноподобного фактора роста II (синдром Додж–Поттера), который сочетается с низким уровнем инсулина и инсулиноподобного фактора роста I. Показатели возвращаются к норме на 2–4 день после удаления опухоли. У 10–20 % больных заболевание сопровождается гипертрофической остеоартропатией – синдром Пьер Мари–Бамбергера вследствие гиперпродукции опухолью гепатоцитарного фактора роста или гиалуроновой кислоты [2, 3, 6].

Опыт торакального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена составляют 34 больных, оперированных по поводу СФО плевры. Приводим клиническое наблюдение больной с солидарной фиброзной опухолью плевры, сопровождающейся стойкой гипогликемией.

Клиническое наблюдение

Больная К., 53 лет, была госпитализирована в торакальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена 01.11.16 в тяжелом состоянии, уровень сознания: сопор. Тяжесть состояния обусловлена синдромом сдавления и смещения структур средостения влево, дыхательной недостаточностью, анемией (гемоглобин – 87 г/л), гипогликемией – 1,2 ммоль/мл. После внутривенного введения 40 % раствора глюкозы сознание стабилизировалось, больная стала доступна контакту.

Из анамнеза: периферическое новообразование правого легкого, размерами 3,5×4,0×3,0 см, впервые было выявлено у больной в возрасте 28 лет на обзорной рентгенографии органов грудной клетки, пациентка за медицинской помощью не обращалась. В связи с увеличением размеров опухоли и появлением жалоб на одышку, слабость, гипертермию до 37,9 °С и боль в грудной стенке, проходила обследование по месту жительства, где была выполнена торакотомия справа, биопсия опухоли. Гистологические препараты пересмотрены в МНИОИ им. Герцена, установлен диагноз: солитарная фиброзная опухоль, злокачественный вариант (гистологическое исследование № АБ 89841/оп/изх). Госпитализирована для дальнейшего обследования и хирургического лечения.

По данным КТ органов грудной клетки с контрастированием (2.11.16): в правом гемитораксе визуализируется массивное объемное образование, замещающее все легкое (рис. 1). Главный правый бронх сдавлен, среднедолевой и нижнедолевой обрывается практически сразу после отхождения. Образование смещает средостение влево, оттесняет правый купол диафрагмы вниз и смещает за счет этого печень кпереди влево. В левом легком в S5 и S9 визуализируются гетерогенные кистозные образования размерами 14 мм и 20 мм соответ-

ственно. По данным комплексного обследования установлен клинический диагноз: Солитарная фиброзная опухоль плевры справа, метастазы в левое легкое IV стадии (сT3N0M1).

В предоперационном периоде с целью поддержания уровня гликемии в пределах нормальных значений проводилась непрерывная инфузия 10 % раствора, глюкозы, общий объем инфузии в сутки составил 10 л, что позволило поддержать гликемию в пределах нормальных значений. По данным дополнительных лабораторных тестов: С-пептид – 0,41 ng/ml (референсные значения – 0,78–5,2), кортизол – 236,9 нмоль/л, инсулин – 2 мкЕд/мл (референсные значения – 3–27), описанные метаболические изменения связаны с продукцией инсулиноподобного фактора массивной опухолью (синдром Додж–Поттера).

16.11.16 больной в условиях МНИОИ им. Герцена выполнена операция в объеме удаления опухоли правого гемиторакса с атипичной резекцией средней и нижней долей правого легкого. При ревизии всю плевральную полость выполняет опухолевое новообразование, размерами 32,0×28,0×23,0 см, плотно-эластичной консистенции, правое легкое распластано на опухоли, смещено кзади и медиально. Опухоль рыхлыми спайками связана с диафрагмой и с костальной и медиастинальной плеврой. С помощью шийвающего аппарата выполнена атипичная резекция V и VII сегментов легкого, далее опухоль мобилизована от перикарда и медиастинальной плевры и удалена единым блоком с резецированной паренхимой легкого.

В послеоперационном периоде уровень глюкозы крови нормализовался, натошак этот показатель равнялся 4,9 ммоль/мл, в дополнительной коррекции больная не нуждалась. Также пришли к норме

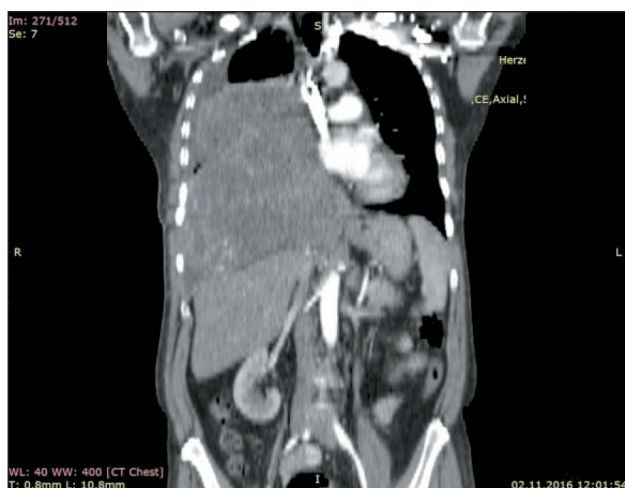


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости, фронтальный срез

Fig. 1. CT scan the chest and abdomen; frontal section

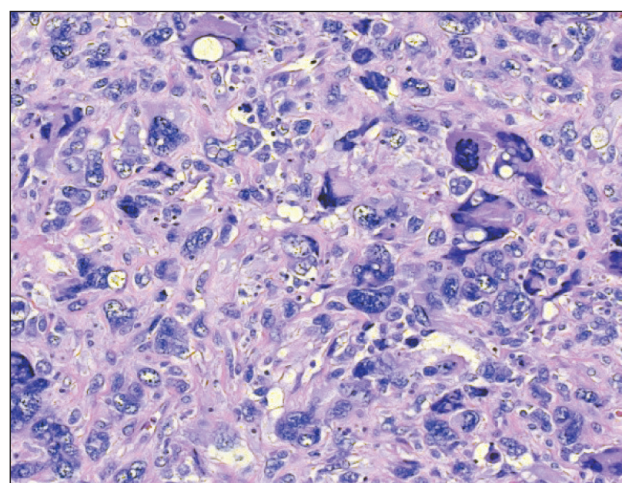


Рис. 2. Микрофото. Гистологическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (злокачественный вариант), пучки веретенообразных клеток с наличием фигур митоза.

Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 2. Microphoto. Histological examination: solitary pleural fibrous tumor (malignant type), spindle-shaped bundles of cells with the presence of mitosis figures. Stained with hematoxylin and eosin, ×400

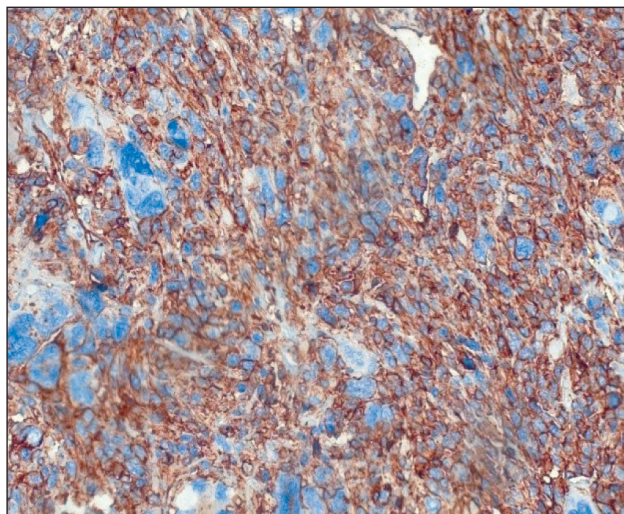


Рис. 3. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (злокачественный вариант). Положительная реакция с CD34 в клетках опухоли, $\times 400$

Fig. 3. Microphoto. Immunohistochemical study: solitary fibrous tumor of the pleura (malignant type). Positive reaction of tumor cells for CD34, $\times 400$

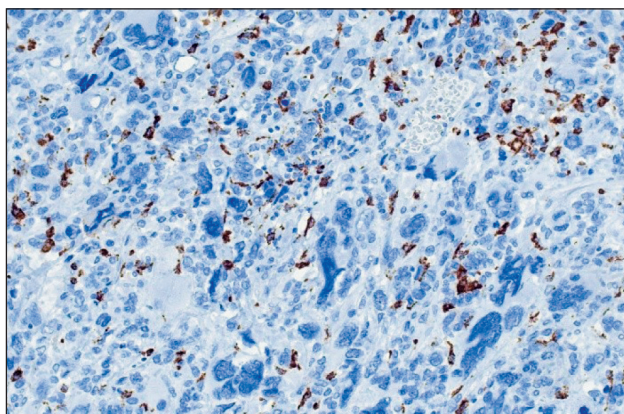


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (злокачественный вариант). Положительная реакция на CD 68 в клетках опухоли, $\times 400$

Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemical study: solitary fibrous tumor of the pleura (malignant type). Positive reaction of tumor cells for CD 68, $\times 400$

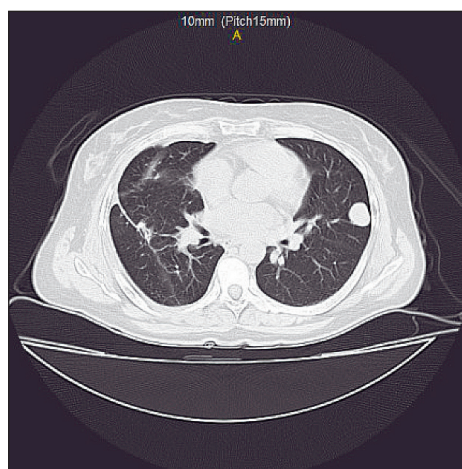


Рис. 7. КТ органов грудной клетки (18.01.17): на серии аксиальных срезов визуализируется один из 2 метастазов в левом легком, в правом легком – послеоперационные изменения

Fig. 7. CT scan of the chest (18 Jun 2017): a series of axial sections show 1 of 2 metastases in the left lung; postoperative changes in the right lung

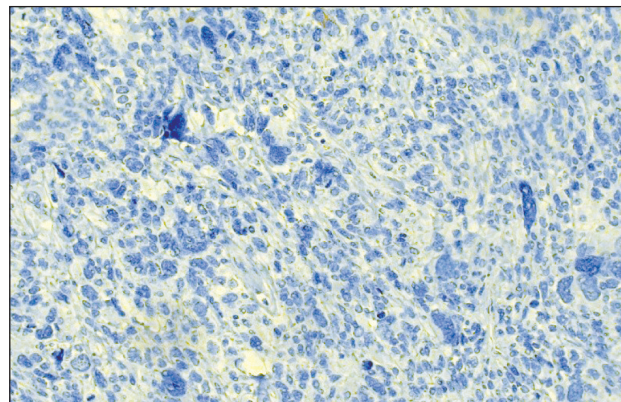


Рис. 4. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (злокачественный вариант). Положительная реакция на Десмин в клетках опухоли, $\times 400$

Fig. 4. Microphoto. Immunohistochemical study: solitary fibrous tumor of the pleura (malignant type). Positive reaction of tumor cells for Desmin, $\times 400$

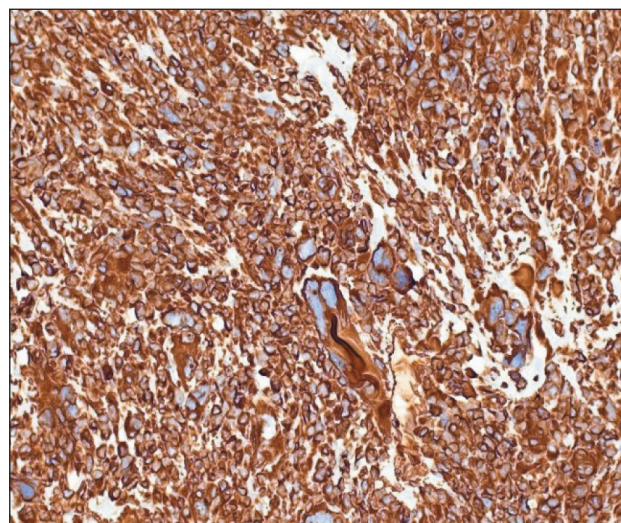


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: солитарная фиброзная опухоль плевры (злокачественный вариант). Реакция на виментин в клетках опухоли, $\times 400$

Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemical study: solitary fibrous tumor of the pleura (malignant type). Positive reaction of tumor cells for vimentin, $\times 400$

показатели С-пептида – 1,25 ng/ml (референсные значения – 0,78–5,2) и инсулина – 3,7 мкЕд/мл (референсные значения – 3–27).

Морфологическое исследование операционного материала (№ АБ 89838–45/оп): низкодифференцированная саркома с обширными очагами некроза, высокой митотической активностью, врастанием в подпаянный фрагмент плевры (рис. 2). Для определения гистогенеза опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование (№89841\оп\игх): злокачественный вариант солитарной фиброзной опухоли (рис. 3–6).

На втором этапе лечения, по поводу метастатических очагов в левом легком (рис. 7) 9.03.17 больной выполнена торакотомия слева, прецизионная резекция верхней и нижней доли левого легкого.

Спустя 6 мес после выписки у больной повторились эпизоды гипогликемии с потерей сознания, при контрольной КТ диагностировано прогрессирование заболевания в виде множественных билатеральных метастазов в легких, с учётом тяжести состояния назначена симптоматическая терапия по месту жительства.

Обсуждение

Солитарная фиброзная опухоль – редкое новообразование мезенхимальной природы, публикации, посвященные этой проблеме, носят в основном описательный характер, а в отсутствие четких диагностических критериев и стандартов диагностики описание отдельных случаев остается

актуальным. Клинические проявления заболевания проявляются, как правило, в случае наличия образований больших размеров. При этом наиболее частыми проявлениями считаются жалобы на боль в грудной клетке, нарушение функции дыхания. Остеоартропатия, хотя и встречается относительно часто (в 10–20 % случаев), редко указывается пациентами в качестве жалоб и диагностируется в более поздние сроки. Гипогликемия при СФО расценивается как проявление неопластического синдрома, частота симптомной гипогликемии достигает 4–5 %. Избыточное количество про-ИРФ2 по принципу механизма отрицательной обратной связи приводит к подавлению секреции гормона роста и, следовательно, подавлению секреции ИРФ1, опосредованно снижается секреция эндогенного инсулина. На 2–4 день после удаления опухоли показатели возвращаются в референсные значения. В приведенном случае уровень ИРФ1 оставался пониженным через 12 дней после первого этапа операции, что может быть обусловлено наличием метаболически активных образований в контрлатеральном легком и отражать злокачественный характер заболевания.

Таким образом, при подозрении на солитарную фиброзную опухоль показано раннее хирургическое удаление новообразования с определением морфологии образования и выбором дальнейшей тактики лечения, так как со временем условно доброкачественное новообразование может приобретать злокачественный характер и метастазировать.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klemperer P., Coleman B. Primary Neoplasms of the pleura. A report of five cases. Am J Ind. Med. 1992; 22(1): 1–31. doi: 10.1002/ajim.4700220103.
2. de Perrot M., Fischer S., Bründler M.A., Sekine Y., Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. Ann Thorac Surg. 2002 Jul; 74(1): 285–93. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03374-4.
3. Rena O., Filosso P., Papalia E., Molinatti M., Di Marzio P., Maggi G., Oliaro A. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Feb; 19(2): 185–9. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00636-9.
4. Пикин О.В., Франк Г.А., Трахтенберг А.Х., Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Колбанов К.И., Глушко В.А., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В., Багров В.А., Картовещенко А.С. Солитарная фиброзная опухоль плевры.

Онкохирургия. 2010; 2(4): 37–41. [Pikin O.V., Frank G.A., Trakhtenberg A.Kh., Belous T.A., Zavalishina L.E., Kolbanov K.I., Glushko V.A., Vursol D.A., Rudakov R.V., Bagrov V.A., Kartoveshenko A.S. Solitary fibrous tumor of the pleura. Oncological surgery. 2010; 2 (4): 37–41. (in Russian)].

5. Hiraoka K., Morikawa T., Ohbuchi T., Katoh H. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological and immunohistochemical examination. Cardiovasc. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2003 Mar; 2(1): 61–4. doi: 10.1016/S1569-9293(02)00091-9.

6. Kohler M., Clarenbach C.F., Kestenholz P., Kurrer M., Steinert H.C., Russi E.W., Weder W. Diagnosis, treatment and long-term outcome of solitary fibrous tumours of the pleura. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 32: 403–408. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.027.

Поступила/Received 22.10.2019
Принята в печать/Accepted 12.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1037-2364. SPIN-код: 9810-5315. Author ID (РИНЦ): 710147.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, руководитель торакального отделения, отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-6871-6804. SPIN-код: 2381-5969. Author ID (РИНЦ): 98403.

Абу-Хайдар Омар Бассамович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7045-0977. SPIN-код: 3431-9299. Author ID (РИНЦ): 900414. Researcher ID (WOS): T-8556-2017.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рябов Андрей Борисович: внесение ценного интеллектуального содержания.

Пикин Олег Валентинович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Абу-Хайдар Омар Бассамович: разработка концепции научной работы, анализ литературы, написание статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of Thoracic and Abdominal Surgery, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of Thoracic and Abdominal Surgery, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology (Moscow, Russia).

Omar B. Abu-Khaidar, MD, PhD, Researcher, Thoracic Surgery, P N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7045-0977.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey B. Ryabov: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Oleg V. Pikin: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Omar B. Abu-Khaidar: study conception and design, data collection, analysis and interpretation of data, nanuscript writing.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ПЕТРОВИЧА ХАРЧЕНКО



19 апреля 2020 года, на 86-м году жизни скоропостижно скончался академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ Владимир Петрович Харченко.

Владимир Петрович Харченко родился 18 августа 1934 г. в селе Таврическое Красноперекопского района Крымской области. После окончания Крымского государственного медицинского института по специальности «лечебное дело» в 1959 г. работал в отдаленной районной больнице Южного Казахстана, где был назначен районным хирургом. В 1961–64 гг. учился в аспирантуре НИИ онкологии им. П.А. Герцена, затем в ординатуре городской клинической больницы № 62. С 1970 года стал старшим научным сотрудником НИИ онкологии им. П.А. Герцена. В 1974 г. прошел стажировку по торакальной онкологии в крупнейших медицинских центрах США. В 1976 г. В.П. Харченко стал руководителем хирургической клиники Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института, с 1987 г. – директором Российского научного центра рентгенорадиологии. С 1995 г. Владимир Петрович Харченко – член-корреспондент РАМН, с 2000 г. – академик РАМН, с 2013 г. – академик РАН. До последнего времени являлся научным руководителем Российского научного центра рентгенорадиологии.

Академик В.П. Харченко – известный ученый, хирург-онколог, клиницист разнопланового профиля, ведущий торакальный хирург России. Под руководством и при непосредственном участии В.П. Харченко были разработаны и внедрены в практическую деятельность технологии интервенционной радиологии в пульмонологии, маммологии, урологии, гинекологии.

В.П. Харченко являлся одним из крупнейших специалистов в мире, создавшим школу реконструктивно-восстановительной хирургии на бронхах и трахее, основоположником экспериментальных разработок и внедрения в клинику реконструктивно-пластических операций в комбинации с лучевой и химиотерапией. Им разработаны уникальные реконструктивно-пластические операции на бронхах, трахее, поджелудочной железе, предложены методы прецизионной диагностики заболеваний легких и трахеи, молочной и щитовидной желез, печени и поджелудочной железы, желудка и толстого кишечника, почек и гениталий.

Академик В.П. Харченко доказал взаимосвязанность различных направлений науки, на стыке которых создал новые направления – лучевая диагностика и терапия, сочетание химиолучевых методов лечения злокачественных новообразований с хирургическими, благодаря чему создана принципиально новая школа лучевых диагностов и терапевтов, возродилась школа хирургов-универсалов. Только через несколько лет такие экспериментальные работы частично повторены в США.

Много внимания Владимир Петрович Харченко уделял сохранению научных традиций отечественной медицины, подготовке и повышению квалификации специалистов онкорadiологического профиля. Итог научно-педагогической деятельности В.П. Харченко – подготовка и успешная защита 40 докторских и 142 кандидатских диссертаций сотрудниками Центра, руководителями научных и медицинских учреждений различного ранга, практическими врачами лечебно-профилактических учреждений страны.

Многогранной была и научно-общественная деятельность В.П. Харченко. Он являлся главным редактором журнала «Клинические проблемы радиологии и радиационных катастроф», членом редколлегии ряда профильных журналов, членом Президиума Российской академии медицинских наук, членом Бюро отделения клинической медицины РАМН, экспертом ВАК, почетным президентом Российской ассоциации радиологов, вице-президентом Российской ассоциации маммологов, возглавлял Российский межведомственный экспертный совет по оценке причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, подвергшихся радиационным воздействиям в результате аварии на ЧАЭС и иным радиационным авариям.

Академик РАН Владимир Петрович Харченко был награжден орденами «За заслуги перед Отечеством», орденом Почета, орденом «Слава нации», орденом Святого Александра Невского «За труды и Отечество», был лауреатом Государственной премии СССР и РСФСР, заслуженным деятелем науки РФ.

Боль утраты непомерно велика. Мы потеряли замечательного человека, профессионала своего дела, являвшего собой целую эпоху в развитии отечественной онкорadiологии и медицинской науки. Его жизненный путь может служить примером для каждого из нас. Светлая память о Владимире Петровиче Харченко навсегда останется в сердцах его учеников, друзей и коллег.

Коллектив ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала» выражают глубочайшие соболезнования родным и близким.
