

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 28.10.2020 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 19,25; усл. печ. л. 17,90; уч.-изд. л. 20,65.

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, № 5 2020

Главный редактор -

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

Заместители главного редактора:

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

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

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

Отв. секретари:

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

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

М. Джугашвили, *MD, PhD (Испания)*

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

Ю. Кжышкова, *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)

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

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: 27.06.2020
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, № 5 2020

Editor-in-Chief:

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

Associate Editors:

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

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

Executive Editors:

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

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

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S. Iyer, Professor (India)

M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)

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

Yu. Kzhyshkovska, Professor (Germany)

T. Kondo, Professor (Japan)

G. Margolin, Professor (Sweden)

L. Ungar, Professor (Hungary)

M. Freidin, PhD (United Kingdom)

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

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

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

A. Yu, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.</i> Алгоритм повышения выявляемости детей с онкологическими заболеваниями на ранних стадиях	5
<i>Идиатуллин Р.М., Стяжкина С.Н.</i> Эпидемиологическая характеристика новообразований щитовидной железы в развитом промышленном регионе	15

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Жаворонкова Е.С., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования)	21
<i>Горчак Ю.Ю., Стаханов М.Л., Генс Г.П., Фирсов К.А., Решетов Д.Н., Гайнединов С.М., Курносоев А.А., Коробкова А.Ю., Коробкова Л.И.</i> Низкоинтенсивное лазерное излучение в коррекции послеоперационных гемодинамических и реологических нарушений после хирургического вмешательства по поводу опухолей головы и шеи	28
<i>Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Зангиева К.А.</i> Возможности речевой реабилитации больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций	35
<i>Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Демидова А.А., Новикова И.А.</i> Индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования рака пищевода после хирургического лечения	44

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Чернышова А.Л., Колегова Е.С., Сиденко Е.А., Коломиец Л.А., Кондакова И.В.</i> Белки клеточной подвижности в карциноме эндометрия и эндометриальной гиперплазии: связь с риском развития рака (на англ. языке)	51
<i>Шубин В.П., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Пономаренко А.А., Арзамасцева А.И., Цуканов А.С.</i> Изучение влияния соматических мутаций генов <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> и статуса микросателлитной нестабильности на выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом	61
<i>Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Нескубина И.В.</i> Влияние хронической нейрогенной боли на возникновение и рост саркомы М1 в легком крыс путем изменения локального содержания факторов роста	68

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Паршин В.С., Веселова А.А., Медведев В.С., Иванов С.А., Каприн А.Д.</i> Ультразвуковая оценка лимфатических узлов шеи I–VII уровней у лиц, перенесших тиреоидэктомию по поводу папиллярного рака щитовидной железы	76
<i>Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е.</i> Резекция артерий в хирургии рака поджелудочной железы: опыт одного учреждения	82

ОБЗОРЫ

<i>Зикирходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В., Казарян Л.П., Волкова Ю.И., Багдасарова Д.В., Аблицова Н.В., Скрепцова Н.С., Усов Ф.Н.</i> Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы	88
<i>Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлеев И.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А.</i> Нейроэндокринные опухоли шейки матки	97
<i>Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Новиков С.Н.</i> Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы	108
<i>Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Фесюн А.Д., Бутенко А.В.</i> Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии злокачественных опухолей и реабилитации онкологических больных	114
<i>Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б., Бывальцев В.А., Шагдурова И.А.</i> Гематологические нежелательные лекарственные реакции при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и цитостатических препаратов в лечении глиобластомы: систематический обзор	121

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В., Устинова Т.В., Слащук К.Ю., Воробьев С.Л., Серженко С.С., Абросимов А.Ю., Кудряцева А.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Поляков А.П., Феденко А.А., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Трушин А.Ю., Каприн А.Д., Захарова Г.С.</i> Лечение $BRAF^{V600E}$ -позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение	131
<i>Дудникова Е.А., Чернов В.И., Муравлева А.В., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Лукина Н.М., Шаталова В.А., Шпилева О.В., Гольдберг А.В., Гольдберг В.Е.</i> Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с новым радиофармацевтическим препаратом « ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза» в диагностике и мониторинге изолированной лимфомы молочной железы (клиническое наблюдение)	145

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

- Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A.* Algorithm for early cancer detection in children 5
- Idiatullin R.M., Styazhkina S.N.* Epidemiological characteristics of thyroid cancer in the developed industrial region ... 15

CLINICAL STUDIES

- Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Sokolov P.V., Zhavoronkova Ye.S., Silanteva N.K., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: a multi-center randomized study 21
- Gorchak Yu.Yu., Stakhanov M.L., Gens G.P., Firsov K.A., Reshetov D.N., Gainedinov S.M., Kurnosov A.A., Korobkova A.Yu., Korobkova L.I.* Low-intensity laser radiation in correction of blood hemodynamic and rheological parameters after surgery for head and neck cancer 28
- Krasavina E.A., Choyznzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Zangieva K.A.* Speech rehabilitation of patients with oral cavity and oropharyngeal cancers after reconstructive surgery 35
- Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Bazaev A.L., Demidova A.A., Novikova I.A.* Individual prognostic algorithm for estimating the risk of esophageal cancer progression after surgical treatment 44

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Yunusova N.V., Spirina L.V., Chernyshova A.L., Kolegova E.S., Sidenko E.A., Kolomiets L.A., Kondakova I.V.* Cell motility proteins in endometrium carcinoma and endometrial hyperplasia: association with cancer risk 51
- Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I., Ponomarenko A.A., Arzamastseva A.I., Tsukanov A.S.* Influence of somatic mutations of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis 61
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Neskubina I.V.* Chronic neurogenic pain promotes development and growth of M1 sarcoma changing local levels of growth factors 68

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Parshin V.S., Veselova A.A., Medvedev V.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D.* Levels I–VII following thyroidectomy for papillary thyroid cancer 76
- Chichevatov D.A., Kalentev V. V., Glukhov A.E.* Arterial resection in pancreatic cancer surgery: a single-center experience 82

REVIEWS

- Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., Starkova M.V., Kazaryan L.P., Volkova Yu.I., Bagdasarova D.V., Ablitsova N.V., Skreptsova N.S., Usov F.N.* Methods for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer 88
- Safronova K.V., Artemieva A.S., Nuganen A.O., Kutusheva G.F., Chuglova D.A., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Belyaev A.M., Ulrich E.A.* Neuroendocrine tumors of the cervix 97
- Zozulya A.Yu., Baldueva I.A., Novikov S.N.* Immune effects of stereotactic ablative radiation therapy in patients with malignant tumors: literature review 108
- Gilmudina I.R., Eremin P.S., Fesyun A.D., Butenko A.V.* The use of the methods of extracorporeal hemocorrection in complex treatment of malignant tumors and rehabilitation of cancer patients 114
- Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B., Byvaltsev V.A., Shagdurova I.A.* Hematotoxic adverse drug reactions associated with vascular endothelial growth factor inhibitors and cytotoxic drugs in the treatment of glioblastoma: A systematic review 121

CASE REPORTS

- Nikiforovich P.A., Rumiantsev P.O., Sleptsov I.V., Ustinova T.V., Slashchuk K.Yu., Vorobyev S.L., Serzhenko S.S., Abrosimov A.Yu., Kudryavtseva A.V., Semenov A.A., Chernikov R.A., Polyakov A.A., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Paychadze A.A., Trushin A.Y., Kaprin A.D., Zakharova G.S.* Treatment of *BRAF*^{V600E} positive anaplastic thyroid carcinoma (Case report) 131
- Dudnikova Ye.A., Chernov V.I., Muravleva A.V., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Simolina Ye.I., Popova N.O., Vysockaja V.V., Lukina N.M., Shatalova V.A., Shpileva O.V., Goldberg A.V., Goldberg V.Ye.* Metabolic single-photon emission computed tomography with the new radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose in the diagnosis and monitoring of the primary breast lymphoma (Case report) 145

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-5-14
УДК: 616-006-053.2-07

Для цитирования: Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Алгоритм повышения выявляемости детей с онкологическими заболеваниями на ранних стадиях. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-5-14.

For citation: Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Algorithm for early cancer detection in children. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-5-14.

АЛГОРИТМ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА РАННИХ СТАДИЯХ

М.Ю. Рыков¹, О.А. Манерова¹, И.А. Турабов², В.В. Козлов¹,
В.А. Решетников¹

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия¹
Россия, 119435, г. Москва, Б. Пироговская улица, 2. E-mail: wordex2006@rambler.ru¹
ФГБУ «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Архангельск, Россия²
Россия, 163000, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51²

Аннотация

Актуальность. В последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть из которых выявляется на распространенных стадиях: заболеваемость увеличилась на 12,8 % (2007 г. – 11,7, 2017 г. – 13,2 на 100 тыс.), распространенность – на 37,9 % (2007 г. – 63,9, в 2017 г. – 88,1 на 100 тыс.). **Цель исследования** – разработка мер, направленных на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей. **Материал и методы.** В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику врачей-участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу». В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: первая группа – 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–15 гг. (до проведения организационного эксперимента); вторая группа – 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–18 гг. (контрольная группа). **Результаты.** Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу» позволило увеличить выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (при трехлетнем сроке наблюдения) с $25,04 \pm 2,05$ мес до $30,3 \pm 1,57$ мес ($p=0,045$). При этом значительно сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дней ($p<0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения – с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дней ($p<0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу – с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дней ($p<0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения – с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дней ($p<0,001$). **Заключение.** В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения структурно-функциональной модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Ключевые слова: детская онкология, злокачественные новообразования, ранняя выявляемость.

ALGORITHM FOR EARLY CANCER DETECTION IN CHILDREN

M.Yu. Rykov¹, O.A. Manerova¹, I.A. Turabov², V.V. Kozlov¹, V.A. Reshetnikov¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia¹

2, B. Pirogorskaya Street, 119435, Moscow, Russia. E-mail: wordex2006@rambler.ru¹

Northern State Medical University of Health Ministry of Russia, Arkhangelsk, Russia²

51, Troitsky Prospect, 163000, Arkhangelsk, Russia²

Abstract

Background. Over the past decades, there has been a steady increase in the incidence of childhood cancer. The most childhood cancers are detected at advanced stages. The incidence of childhood cancer increased by 12.8 % (from 11.7 per 100,000 in 2007 to 13.2 per 100,000 in 2017) and the prevalence increased by 37.9 % (from 63.9 in 2007 to 88.1 in 2017 per 100,000). **The purpose of the study** was to develop algorithms for early cancer detection in children. **Material and Methods.** In the Arkhangelsk region, the algorithm for referring a patient to a consultation with a pediatric oncologist was introduced into pediatric clinical practice in 2016. To evaluate the effectiveness of the algorithm, we compared two groups of patients with histologically verified solid malignant neoplasms. Group I included 49 patients, who received treatment in 2011–15 (before performing the experiment), and group II consisted of 51 patients, who received treatment in the Department of Pediatric Oncology in 2016–18 (the control group). **Results.** The use of the algorithm for referring a patient to a consultation with a pediatric oncologist led to the increase in the 3-year survival time from 25.04 ± 2.05 months to 30.3 ± 1.57 months ($p=0,045$). The time parameters of various stages preceding the start of specialized treatment were statistically significantly reduced: the time from the visit of a pediatric oncologist to verification of the diagnosis decreased from 9.0 (7.0; 14.0) to 7.0 (5.0; 9, 0) days ($p<0.001$); the time from diagnosis verification to the beginning of specialized treatment – from 12.0 (8.0; 16.0) to 8.0 (6.0; 10.0) days ($p<0.001$); the time from the visit of a pediatrician to referral to a pediatric oncologist – from 11.0 (6.0; 17.0) to 2.0 (1.0; 3.0) days ($p<0.001$); the time from the visit of a pediatrician until the beginning of specialized treatment – from 23.0 (17.0; 32.0) to 9.0 (8.0; 12.0) days ($p<0.001$). **Conclusion.** The introduction of a structural and functional model for organizing medical care for children with cancer was shown to be effective.

Key words: childhood cancer, malignant neoplasms, early detection.

Актуальность

На современном этапе развития здравоохранения наиболее важными являются проблемы увеличения продолжительности жизни и снижения смертности, в том числе детской [1]. В этой связи особенно актуальными являются проблемы детской онкологии, поскольку злокачественные новообразования во всем мире лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам [2–4]. В последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть которых выявляется на распространенных стадиях [5]. В Российской Федерации ежегодно злокачественные новообразования впервые диагностируются у менее 4 тыс. детей.

Совершенствование диагностики привело к существенному увеличению выявляемости: за последние 10 лет число ежегодно выявляемых первичных пациентов увеличилось на 25,6 %, число детей, находящихся под диспансерным наблюдением (достигших ремиссии и продолжающих лечение), – на 46,9 % (рис. 1). При этом заболеваемость (выявляемость) увеличилась на 12,8 % (2007 г. – 11,7, 2017 г. – 13,2 на 100 тыс.), распространенность – на 37,9% (2007 г. – 63,9, 2017 г. – до 88,1 на 100 тыс.) (рис. 2).

Хотя доля пациентов, выявленных активно, увеличилась за последние 10 лет на 2,2 %, она все еще остается на достаточно низком уровне – 5,8 %. При этом одногодичная летальность сократилась на 6 % – с 14,8 % в 2007 г. до 8,8 % в 2017 г. (рис. 3). Однако свыше 70 % пациентов выявляются на распространенных стадиях заболеваний. Это определяет особую актуальность выработки новых подходов, направленных на усиление роли врачей-участковых педиатров в повышении ранней диагностики злокачественных новообразований у детей.

Цель исследования – разработка мер, направленных на повышение ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей.

Материал и методы

В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу» (табл. 1). «Алгоритм» представляет собой анкету из 20 вопросов, ответив на которые однозначно (да/нет), участковый педиатр может принять решение о дальнейшей тактике обследования и лечения пациента: при двух и более ответах «да» в пунктах

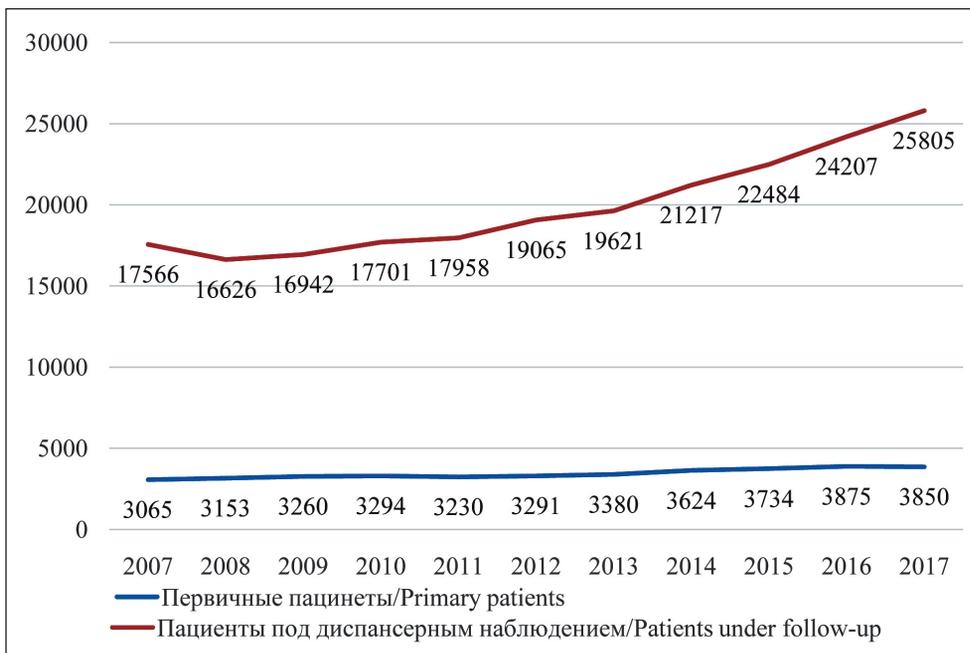


Рис. 1. Число первичных пациентов и пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением (0–17 лет) в 2007–2017 гг., чел.
Fig. 1. The number of primary patients and patients under follow-up (0–17 years old) in 2007–2017

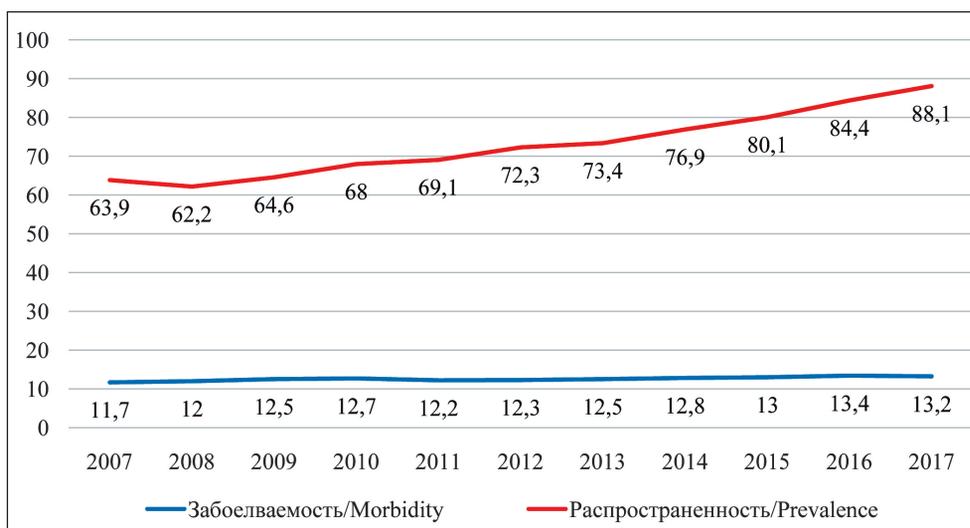


Рис. 2. Заболеваемость детского населения и распространенность злокачественных новообразований в 2007–2017 гг. (на 100 тыс. 0–17 лет)
Fig. 2. The incidence of the childhood cancer per 100,000 children in 2007–2017 (0–17 years)

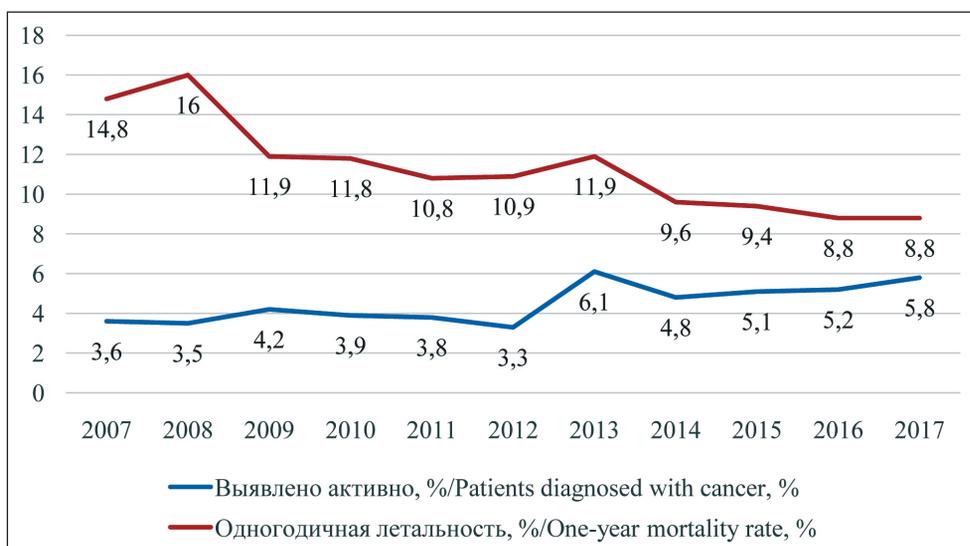


Рис. 3. Пациенты, выявленные активно (%), и годовичная летальность (%) в 2007–2017 гг.
Fig. 3. Patients diagnosed with cancer (%) and one-year mortality rate (%) in 2007–2017

**Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию
к врачу-детскому онкологу**

The algorithm for referring a patient to a consultation with a pediatric oncologist

№	Симптомы и синдромы/Symptoms and signs	Да/Нет Yes/No
1	Субфебрильная лихорадка более 3 дней без установленных причин/ Low-grade fever for more than 3 days with no known cause	
2	Снижение массы тела/Weight loss	
3	Вялость, быстрая утомляемость/Lethargy, fatigue	
4	Врожденные пороки развития, синдромы/Congenital malformations, syndromes	
5	Онкологические заболевания у ближайших родственников/ Cancer in close relatives	
6	Макрогематурия/Macrohematuria	
7	Болевой синдром/Pain syndrome	
8	Лейкокория/Leucocoria	
9	Увеличенные лимфатические узлы/Enlarged lymph nodes	
10	Симптомы повышенного внутричерепного давления (головная боль, рвота, нарушения зрения)/Symptoms of increased intracranial pressure (headache, vomiting, visual disturbances)	
11	Повышенный уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови/Elevated serum alpha-fetoprotein	
12	Повышенный уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови/ Elevated serum chorionic gonadotropin	
13	Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови/Elevated serum lactate dehydrogenase	
14	Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови/Elevated serum alkaline phosphatase	
15	Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови/ Elevated serum aspartate aminotransferase	
16	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови/ Elevated serum alanine aminotransferase	
17	Анемический синдром/Anemic syndrome	
18	Лейкоцитоз/Leukocytosis	
19	Пальпируемое опухолевое образование/Palpable tumor	
20	Образование, подозрительное на опухолевое по данным инструментальных методов обследования (ультразвуковых, рентгенологических)/Suspicious for cancer according to ultrasound, X-ray findings	

№ 1–5 или одного и более ответа «да» в пунктах № 6–20 рекомендовано направить пациента на консультацию к детскому онкологу. При наличии одного ответа «да» в пунктах № 1–5 рекомендовано динамическое наблюдение.

Также в клиническую практику онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получать достоверные статистические данные, а также проследить судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни. Электронная база данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–16 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения.

В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: первая группа – 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–15 гг. (до проведения организационного эксперимента);

вторая группа – 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–18 гг. (контрольная группа). В рамках организационного эксперимента проанализировано 249 медицинских карт стационарного больного из первой группы и 357 – из второй группы.

Результаты

Среди пациентов группы 2011–15 гг. и группы 2016–18 гг. преобладали мальчики – 26 (53,1 %) и 29 (56,9 %) соответственно. В каждой из групп наблюдения диапазон возраста пациентов характеризовался значительным разбросом: средний возраст детей в первой группе составил 4,2 года (1,7; 11,5), во второй группе – 3,0 года (1,2; 11,3), $p=0,412$. В обеих группах преобладали пациенты с локализованными стадиями – 29 (59,2 %) и 37 (72,5 %) соответственно. Таким образом, по возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий отмечено не было.

В группе 2011–15 гг. умерло 20 (40,8 %) пациентов, рецидивы развились у 14 (28,6 %), нарушение протоколов лечения отмечено у 16 (32,7 %), до-

Таблица 2/Table 2

Заболееваемость детского населения Архангельской области солидными злокачественными новообразованиями в 2011–18 гг. (данные Министерства здравоохранения Архангельской области)
The incidence of cancer in children in the Arkhangelsk region for 2011–18 (data from the Ministry of Health of the Arkhangelsk region)

Годы/ Years	Численность детского населения (0–17 лет), чел./ Number of children (0–17 years)	Число первичных пациентов с солидными опухолями, чел./ Number of patients with primary cancer	Заболееваемость солидными опухолями (на 100 тыс. 0–17 лет)/ Cancer incidence per 100,000 (0–17 years)
2011	218822	9	4,2
2012	220286	6	2,7
2013	221918	11	5
2014	223832	11	5
2015	225971	12	5,3
2016	227971	13	5,7
2017	226843	16	7
2018	224801	21	9,4

Таблица 3/Table 3

Сравнительная оценка временных параметров этапов, предшествовавших началу лечения в группах наблюдения

Comparative assessment of the time parameters before starting treatment in the study groups

Показатели/Parameters	Группы наблюдения/ Study groups		P
	2011–15 (n=49)	2016–18 (n=51)	
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза/ Time from the visit to a pediatric oncologist to verification of the diagnosis	9,0 (7,0; 14,0)	7,0 (5,0; 9,0)	p<0,001
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения/ Time from diagnosis verification to the start of specialized treatment	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,0)	p=0,55
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения/ Time from the visit to a pediatric oncologist to the start of specialized treatment	12,0 (8,0; 16,0)	8,0 (6,0; 10,0)	p<0,001
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу/ Time from the visit to a local pediatrician to referral to a pediatric oncologist	11,0 (6,0; 17,0)	2,0 (1,0; 3,0)	p<0,001
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения/ Time from the visit to a local pediatrician to the start of specialized treatment	23,0 (17,0; 32,0)	9,0 (8,0; 12,0)	p<0,001

стигли ремиссии – 20 (40,8 %) больных. В группе 2016–18 гг. умерло – 11 (21,6 %), рецидивы развились у 11 (21,6 %), нарушение протоколов лечения отмечено у 6 (11,8 %), достигло ремиссии – 11 (21,6 %) больных.

Анализ заболеваемости детского населения солидными опухолями в Архангельской области в 2011–18 гг. выявил рост данного показателя после внедрения «Алгоритма» на 55,3 % (с 4,2 до 9,4 на 100 тыс. 0–17 лет) (табл. 2).

С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивалось время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к врачу-детскому

онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу; время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения (табл. 3).

При помощи метода Каплана–Мейера произведено сравнение времени дожития 100 пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–15 гг. и 2016–18 гг. (табл. 4). При этом доля цензурированных случаев (дожитие пациентов до 36 мес после установления диагноза) в группе 2011–15 гг. составила 59,2 %, в группе 2016–18 гг. – 78,4 %. Установлено, что имеются значимые различия выживаемости в группах наблюдения. Среднее время дожития в группе 2016–18 гг. значительно увеличилось

Оценка времени дожития (в мес) пациентов в группах наблюдения по методу Каплана–Мейера после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения

The Kaplan–Meier estimate of survival probability (in months) in the study group patients after diagnosis of cancer depending on the study period

Группы/Groups	Среднее время дожития/Medial survival time			р по Бреслау/ by Breslau
	Оценка/ Estimation	Стандартная ошибка/ Standard error	95 % ДИ/ 95 % CI	
2011–15	25,04	2,05	21,02–29,07	p=0,045
2016–18	30,30	1,57	27,23–33,37	
Все/ All groups	27,68	1,31	25,10–30,25	

по сравнению с временем дожития пациентов, получавших лечение в 2011–15 гг. – $30,3 \pm 1,57$ мес против $25,04 \pm 2,05$ мес ($p=0,045$) (рис. 4).

Проведена оценка влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования. В качестве предполагаемых предикторов использовались: время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза, время от верификации диагноза до начала специализированного лечения, время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения, время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу, время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения. Построение многофакторных моделей влияния

временных факторов проводилось отдельно для каждой группы наблюдения (табл. 5).

Следует отметить, что показатель «время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения» статистически не значим в обеих моделях, поскольку имел выраженную автокорреляцию со значимым параметром «время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения», являясь его составной частью.

Обращает на себя внимание, что в модели, описывающей группу 2011–15 гг., из других четырех параметров статистически значимо влиял на длительность дожития только показатель «время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения» ($p=0,001$). Параметры «время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза», «время от верификации диагноза до начала специализированного лечения», «время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения» вследствие выраженного разброса значений не оказывали значимого влияния на время дожития пациентов после установления диагноза. В регрессионной модели Кокса, описывающей группу пациентов 2016–18 гг., все 4 аналогичных параметра оказывали статистически значимое влияние на результаты дожития пациентов.

Для оценки прогностической значимости полученных моделей на длительность выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования были построены ROC-кривые (рис. 5). По данным построения ROC-кривой показатель AUC для модели 2011–15 гг. не являлся статистически значимым (табл. 6), соответственно, данная модель не имеет прогностической ценности. Для модели 2016–18 гг. показатель AUC составил $0,725 \pm 0,28$ (ДИ 95 % $0,498–0,952$), $p=0,023$, что соответствует хорошему качеству прогностической модели. Введение «Алгоритма» позволило увеличить выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного ново-

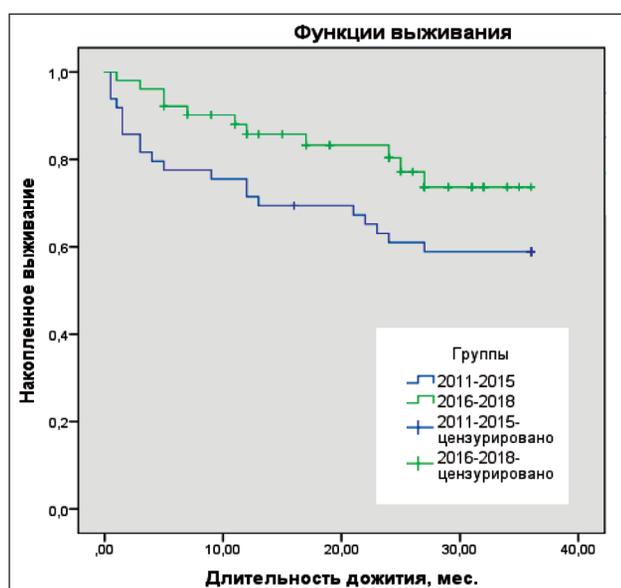


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера оценки функции дожития пациентов в группах наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения

Fig. 4. Kaplan–Meier curves for assessing survival function in cancer patients depending on the study period

Таблица 5/Table 5

Переменные регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Variables of Cox regression models for assessing the effect of time on survival of patients after the diagnosis of cancer

Предикторы/Predictors	β	$\pm m$	χ^2	p	OR	95% ДИ для OR	
						Нижняя	Верхняя
Группа 2011–15 гг./2011–15 group							
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза/Time from the visit to a pediatric oncologist to verification of the diagnosis	0,103	0,060	2,942	0,086	1,109	0,985	1,248
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения/Time from diagnosis verification to the start of specialized treatment	0,127	0,074	2,924	0,087	1,136	0,982	1,314
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения/Time from the visit to a pediatric oncologist to the start of specialized treatment	0,009	0,040	0,046	0,831	1,009	0,933	1,091
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу/Time from the visit to a local pediatrician to referral to a pediatric oncologist	0,100	0,039	6,600	0,010	1,106	1,024	1,194
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения/Time from the visit to a local pediatrician to the start of specialized treatment	0,105	0,031	11,837	0,001	1,111	1,046	1,180
Группа 2016–18 гг./2016–18 group							
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза/Time from the visit to a pediatric oncologist to verification of the diagnosis	3,526	1,505	5,486	0,019	33,991	1,778	649,785
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения/Time from diagnosis verification to the start of specialized treatment	4,692	1,783	6,924	0,009	109,042	3,310	3591,999
Время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до начала специализированного лечения/Time from the visit to a pediatric oncologist to the start of specialized treatment	0,102	0,186	0,300	0,584	1,107	0,770	1,593
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу/Time from the visit to a local pediatrician to referral to a pediatric oncologist	4,004	1,692	5,601	0,018	54,828	1,990	1510,754
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения/Time from the visit to a pediatric oncologist to the start of specialized treatment	3,660	1,569	5,443	0,020	0,026	0,001	0,557

Таблица 6/Table 6

Оценка параметров ROC-кривых регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Estimation of the parameters of ROC-curves of Cox regression models for assessing the effect of time on survival of patients after the diagnosis of cancer

Группа/ Groups	AUC	Стандартная ошибка AUC ($\pm m$)/ Standard error	p	95 % доверительный интервал для AUC/ 95 % confidence interval	
				Нижняя граница/ Lower limit	Верхняя граница/ Upper limit
2011–15 гг.	0,657	0,094	0,064	0,473	0,841
2016–18 гг.	0,725	0,116	0,023	0,498	0,952

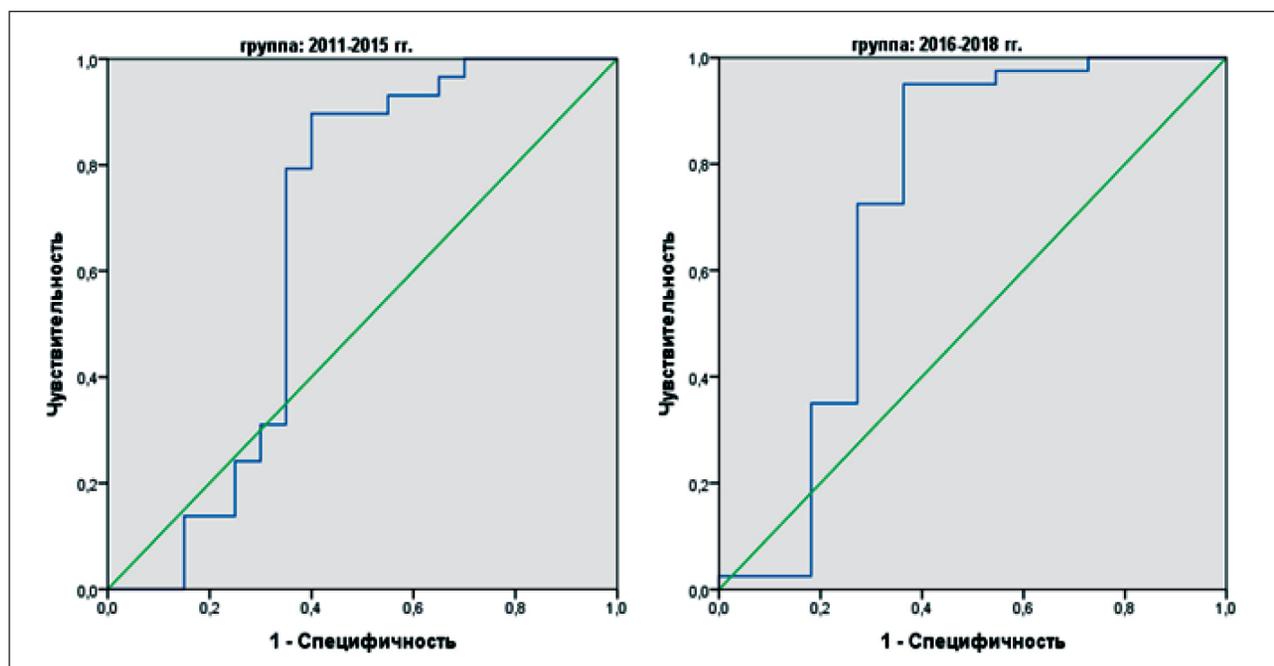


Рис. 5. ROC-кривые регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (2011–15 гг. и 2016–18 гг.)

Fig. 5. ROC curves of Cox regression models for assessing the effect of time on survival of patients after the diagnosis of cancer (2011–15 and 2016–18)

образования (при трехлетнем сроке наблюдения) с $25,04 \pm 2,05$ мес до $30,3 \pm 1,57$ мес ($p=0,045$).

Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к врачу-детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дней ($p<0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения – с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дней ($p<0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу – с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дней ($p<0,001$); время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до начала специализированного лечения – с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дней ($p<0,001$).

С введением «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу-детскому онкологу» перечисленные параметры начали оказывать значимое влияние на время дожития пациентов, что подтверждается построением регрессионных моделей Кокса и оценкой их прогностической значимости по методу ROC-кривых.

Обсуждение

В современных условиях развития отечественного здравоохранения особое значение имеет поиск путей совершенствования специализированной медицинской помощи, что особенно важно для

таких социально значимых заболеваний, как злокачественные новообразования у детей, поскольку они занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности [6, 7].

Специфика медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями предполагает мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов [8, 9]. Совершенствование системы медицинской помощи требует интеграции клинических и организационных подходов [10]. При этом до настоящего времени врачи первичного звена (участковые педиатры) не играли никакой роли в диагностике злокачественных новообразований у детей. Как результат – доля пациентов, выявленных активно, составляет лишь 5,2 % [1, 5]. Причина изложенного не только в орфанности злокачественных новообразований у детей, но и в атипичности клинической картины, отсутствии характерных клинических признаков [11]. Представленный «Алгоритм» – это первый инструмент, направленный на повышение выявляемости злокачественных новообразований у детей на ранних стадиях с целью увеличения продолжительности жизни данной категории пациентов.

Заключение

В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения структурно-функциональной модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Куреева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. *Онкопедиатрия*. 2017; 4(2): 91–104. [Rykov M.Y., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Kureeva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. *Oncopediatrics*. 2017; 4(2): 91–104. (in Russian)]. doi: 10.15690/onco.v4i2.1703.
2. Bleyer A., Barr R., Ries L., Whelan J., Ferrari A. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. Springer, 2017. 825 p.
3. *Automated childhood cancer information system* [Internet]. URL: <http://accis.iarc.fr> (cited: 15.01.2019).
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. *Евразийский онкологический журнал*. 2017; 5(2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. *Eurasian Journal of Oncology*. 2017; 5(2): 349–357. (in Russian)].
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 g.* Moscow, 2017. 236 p. (in Russian)].
6. Gupta S., Rivera-Luna R., Ribeiro R.C., Howard S.C. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2014 Jun 17; 11(6): e1001656. doi: 10.1371/journal.pmed.1001656.
7. Lozano R., Wang H., Foreman K.J., Rajaratnam J.K., Naghavi M., Marcus J.R., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K.T., Phillips D., Atkinson C., Lopez A.D., Murray C.J. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2011 Sep 24; 378(9797): 1139–65. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61337-8.
8. Gupta S., Rivera-Luna R., Ribeiro R.C., Howard S.C. Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2014 Jun 17; 11(6): e1001656. doi: 10.1371/journal.pmed.1001656.
9. Kellie S.J., Howard S.C. Global child health priorities: what role for paediatric oncologists? *Eur J Cancer*. 2008; 44(16): 2388–96. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.022.
10. Conklin A., Morris Z., Nolte E. What is the evidence base for public involvement in health-care policy: results of a systematic scoping review. *Health Expect*. 2015 Apr; 18(2): 153–65. doi: 10.1111/hex.12038.
11. Weaver M.S., Arora R.S., Howard S.C., Salaverria C.E., Liu Y.L., Ribeiro R.C., Lam C.G. A practical approach to reporting treatment abandonment in pediatric chronic conditions. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr; 62(4): 565–70. doi: 10.1002/pbc.25403.

Поступила/Received 02.08.2019
Принята в печать/Accepted 14.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыков Максим Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7652-0122. Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

Манерова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко, Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6991-3622. ORCID: 0000-0002-1660-9414.

Турабов Иван Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Архангельской области (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 1787-2363. Researcher ID (WOS): E-3302-2018. Author ID (Scopus): 6508355300. ORCID: 0000-0003-4047-406x.

Козлов Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко, Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7703-0013. ORCID: 0000-0003-3941-2742.

Решетников Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко, Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4016-2059. ORCID: 0000-0002-7853-7356.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рыков Максим Юрьевич: разработка концепции научной работы, дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста.

Манерова Ольга Александровна: анализ данных, написание текста.

Турабов Иван Александрович: сбор и анализ данных.

Козлов Василий Владимирович: статистическая обработка данных.

Решетников Владимир Анатольевич: 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

Maxim Yu. Rykov, MD, DSc, Assistant Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): R-9768-2016. Author ID (Scopus): 57190262153. ORCID: 0000-0002-8398-7001.

Olga A. Manerova, MD, DSc, Professor, Healthcare Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1660-9414.

Ivan A. Turabov, MD, DSc, Assistant Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Dean of Pediatric Faculty of Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-3302-2018. Author ID (Scopus): 6508355300. ORCID: 0000-0003-4047-406x.

Vasily V. Kozlov, MD, PhD, Assistant Professor of Healthcare Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-3941-2742.

Vladimir A. Reshetnikov, MD, DSc, Professor, Head of Healthcare Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). SPIN-код: 4016-2059. ORCID: 0000-0002-7853-7356.

AUTHOR CONTRIBUTION

Maxim Yu. Rykov: study conception and design, data collection, data analysis, writing of the manuscript.

Olga A. Manerova: data analysis, writing of the manuscript

Ivan A. Turabov: data collection, data analysis.

Vasily V. Kozlov: statistical data analysis.

Vladimir A. Reshetnikov: study supervision, critical revision of the 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: *Идиатуллин Р.М., Стяжкина С.Н.* Эпидемиологическая характеристика новообразований щитовидной железы в развитом промышленном регионе. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 15–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-15-20.

For citation: *Idiatullin R.M., Styazhkina S.N.* Epidemiological characteristics of thyroid cancer in the developed industrial region. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 15–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-15-20.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАЗВИТОМ ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ

Р.М. Идиатуллин^{1,2}, С.Н. Стяжкина²

БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск, Россия¹
Россия, 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 102. E-mail: radg-radg@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия²
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281²

Аннотация

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по новообразованиям щитовидной железы в Удмуртской Республике за 2008–18 гг. и дать оценку прогноза заболеваемости до 2023 г. **Материал и методы.** Изучена эпидемиология рака щитовидной железы в Удмуртской Республике за последние 10 лет (2008–18 гг.) с использованием данных государственной статистической учетно-отчетной документации. **Результаты.** Стандартизованный показатель заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) в Удмуртской Республике на оба пола вырос с $2,57 \pm 0,36$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $6,60 \pm 0,61$ случая на 100 тыс. населения в 2018 г. Прирост заболеваемости за исследованный период составил 156,8 %, среднегодовой прирост составил 9,9 %. Показатель смертности от рака щитовидной железы снизился с $0,39 \pm 0,12$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $0,36 \pm 0,14$ на 100 тыс. населения в 2018 г., не уступая показателям по РФ. По прогнозу заболеваемость РЩЖ в Удмуртской Республике в 2023 г. может составить 10,24 на 100 тыс. населения. **Заключение.** В Удмуртской Республике прирост заболеваемости злокачественной патологией щитовидной железы значительно выше, чем в Приволжском федеральном округе и России. Полученные оценки прогноза заболеваемости раком щитовидной железы населения региона до 2023 г. могут быть использованы при разработке программ по ранней диагностике и профилактике.

Ключевые слова: новообразования щитовидной железы, эпидемиология, заболеваемость, смертность, промышленный регион, йододефицит, прогнозирование заболеваемости.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THYROID CANCER IN THE DEVELOPED INDUSTRIAL REGION

R.M. Idiatullin^{1,2}, S.N. Styazhkina²

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

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

Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia²
281, Kommunarov Street, 426034, Izhevsk, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to assess thyroid cancer epidemiology in the Udmurt Republic during 2008–18 and to estimate thyroid cancer rates until 2023. **Material and Methods.** The incidence of thyroid cancer in the Udmurt Republic was studied over a 10-year period (2008–18) according to state statistical accounting and reporting documentation. **Results.** The age-standardized incidence rate of thyroid cancer in the Udmurt Republic for both sexes increased from 2.57 ± 0.36 per 100,000 population in 2008 to 6.60 ± 0.61 per 100,000 population in 2018, with an average annual percentage change of 9.9 %. The mortality rate from thyroid cancer decreased from 0.39 ± 0.12 per 100,000 population in 2008 to 0.36 ± 0.14 per 100,000 population in 2018. The incidence of thyroid cancer in the Udmurt Republic in 2023 was estimated to be 10.24 per 100,000 population. **Conclusion.** In the Udmurt Republic, the increase in the incidence of thyroid cancer is significantly higher than in the Volga Federal District and Russia. The obtained estimates of thyroid cancer incidence until 2023 can be used in developing programs for early detection and prevention of this disease.

Key words: thyroid cancer, epidemiology, morbidity, mortality, industrial region, iodine deficiency, estimates.

Введение

По темпу прироста заболеваемости новообразования щитовидной железы занимают одну из лидирующих позиций в структуре эндокринной патологии. Частая встречаемость злокачественной патологии щитовидной железы объясняется широким распространением йододефицитных заболеваний, генетической предрасположенностью, чрезмерной техногенной нагрузкой, алиментарными и социальными факторами [1–4].

Злокачественные опухоли щитовидной железы занимают одно из последних мест в общей структуре онкологических заболеваний, составляя всего 1–3 %, но в то же время это самая частая опухоль эндокринных органов, распространенность которой неуклонно растет [5–7]. Рост заболеваемости более выражен в индустриальных странах (Канада, США, Япония) [8–10]. К значительному росту распространенности рака щитовидной железы (РЩЖ) в Украине, Беларуси и ближайших регионах Российской Федерации, особенно среди лиц детского и молодого возраста, привела авария на Чернобыльской атомной электростанции [2, 11].

Удмуртская Республика (УР) – развитый промышленно-аграрный регион Приволжского федерального округа (ПФО). Численность населения УР на 01.01.2018 г. составляла 1 513 044 человека. Доля городского и сельского населения составила соответственно 65,6 % и 34,4 %. В УР удельный вес лиц в возрасте 65 лет и старше в 2016 г. составил 12,7 %, что по шкале демографического старения соответствует категории «более 7», поэтому структуру населения нашей республики можно характеризовать как «старое население». Аналогичные тенденции характерны для РФ [12]. В соответствии с критериями ВОЗ УР относится к региону с легкой степенью йододефицита, медиана йодурии составила 68,3 (38,0–132,7) мкг/л [4].

Смертность населения УР в 2017 г. составила 12,0 на 1 000 населения. Наибольший вклад в причины общей смертности населения в 2017 г. внесли болезни системы кровообращения – 43,4 %, на втором месте злокачественные новообразования

(ЗНО) – 14,7 %, на третьем травмы и отравления – 10,5 %. В 2018 г. показатель смертности от ЗНО достиг 179,1 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 173,5). Оценивая смертность в динамике за 10 лет (с 2007 г.), можно видеть, что этот показатель увеличился на 6,7 % на фоне резко возросшей заболеваемости, рост которой за 10 лет составил 46,5 % [12].

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по новообразованиям щитовидной железы в Удмуртской Республике за 2008–18 гг. и дать прогноз заболеваемости до 2023 г.

Материал и методы

Изучена заболеваемость и смертность от новообразований щитовидной железы в УР с использованием государственной статистической учетно-отчетной документации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики за последние 10 лет (2008–18 гг.) и данных Федеральной службы государственной статистики о годовой численности населения за указанный период. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям. Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета программ MS Excel и программы STATISTICA version 8.0.

Результаты и обсуждение

В 2018 г. в УР общая заболеваемость тиреоидной патологией составляла 1833,1 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 1796,2), из них первичная заболеваемость составила 215,7 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 207,8). Общая заболеваемость нетоксическим зобом в 2018 г. составила 40,8 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость – 3,1 на 100 тыс. населения.

В абсолютных числах в 2018 г. в республике впервые заболело патологией щитовидной железы 3263 человека, общее число больных тиреоидной

патологией в УР в 2018 г. составило 27 735 человек. Заболеваемость данной патологией среди детей выросла с 551,8 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 578,6 на 100 тыс. населения – в 2018 г. Абсолютное число пациентов с тиреоидной патологией в возрасте до 17 лет в 2018 г. составило 1980 человек. Заболеваемость среди взрослого населения также возросла – с 2155,7 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 2199,7 – в 2018 г. Среди заболевших преобладают сельчане, в 2018 г. заболеваемость сельского населения составила 2017,4 человека, городского – 1593,6 на 100 тыс. населения.

Стандартизованный показатель (СП) заболеваемости РЩЖ в УР на оба пола вырос с $2,57 \pm 0,36$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $6,60 \pm 0,61$ случая на 100 тыс. населения в 2018 г. Прирост заболеваемости за исследованный период составил 156,8 %, что выше, чем в ПФО (39,3 %) и РФ (37,4 %). Среднегодовой прирост составил в УР 9,9 %, в ПФО – 3,4 %, в РФ – 3,2 % (рис. 1). СП заболеваемости РЩЖ в УР выше, чем в ПФО, на 23,79 %. УР занимает 2-е место по заболеваемости РЩЖ, уступая только Самарской области (7,36 на 100 тыс. населения) (рис. 2).

Рак щитовидной железы поражает преимущественно людей старше 45 лет. Максимальный уровень заболеваемости отмечается в возрастной группе 50–54 года. Средний возраст заболевших в 2018 г. составил 51,4 года: у мужчин – 50,2, у женщин – 52,6 года (в 2008 г. – 53,7; 52,5; 54,3 года соответственно). Заболеваемость городского населения (6,86 на 100 тыс. населения) была выше, чем сельского (4,72 на 100 тыс. населения), на 31,2 %.

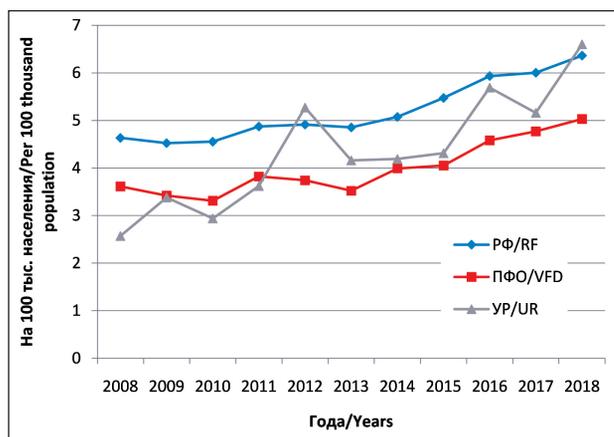


Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения раком щитовидной железы
 Fig. 1. Changes in the standardized incidence rates of thyroid cancer. Note: RF – Russian Federation, VFD – Volga Federal District, UR – Udmurt Republic

На долю РЩЖ в структуре заболеваемости ЗНО женского населения УР приходится 0,3 %, мужского населения УР – 0,1 %. За исследуемый период заболеваемость РЩЖ выросла как среди женщин, так и среди мужчин. СП заболеваемости РЩЖ в 2018 г. в регионе у женщин в 4,7 раза выше, чем у мужчин ($10,4 \pm 1,06$ против $2,21 \pm 0,52$ на 100 тыс. населения), что объясняется особенностями гормонального профиля у женщин (табл. 1).

В 2018 г. РЩЖ впервые в жизни выявлен у 132 человек, из которых у 40 (30,6 %) оказался изначально запущенный процесс. В 2008 г. РЩЖ впервые был выявлен у 53 человек, из которых у 13 (24,5 %) заболевание диагностировано в запущенной ста-

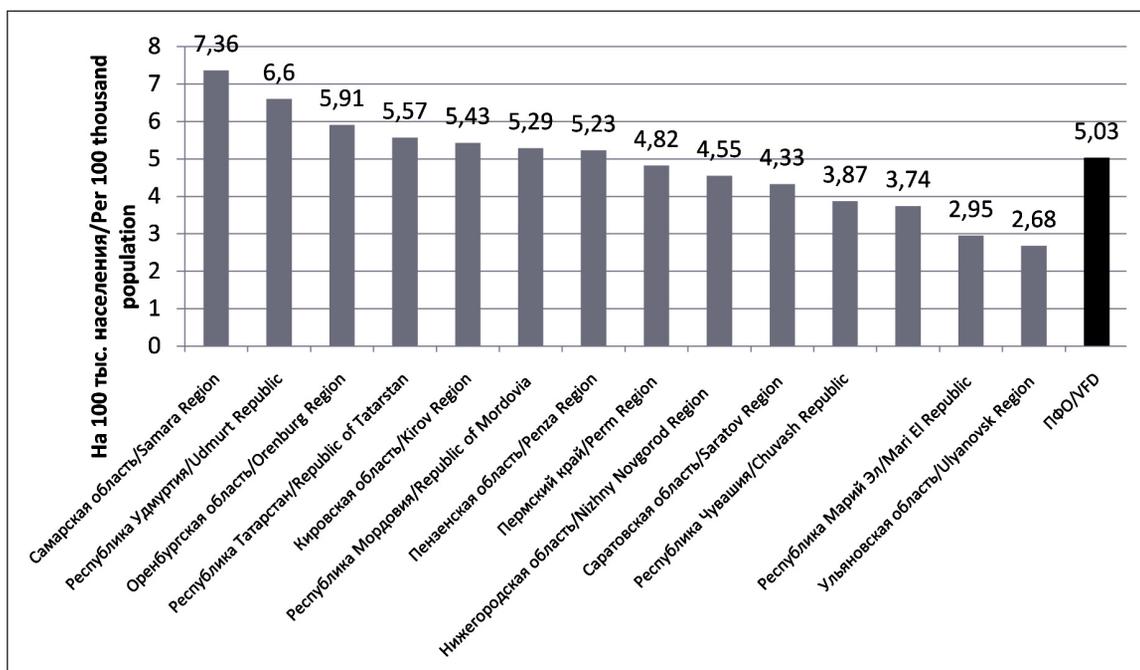


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком щитовидной железы населения Приволжского федерального округа в 2018 г. (оба пола)

Fig. 2. Standardized incidence rates of thyroid cancer among the population of the Volga Federal District in 2018 (both sexes)

дии. Несмотря на наружную локализацию, РЩЖ часто выявляется на поздних стадиях (табл. 2).

Показатель смертности от злокачественных опухолей щитовидной железы в республике у женщин в 1,3 раза больше, чем у мужчин ($0,46 \pm 0,23$ против $0,28 \pm 0,16$ на 100 тыс. населения). Выявлена тенденция к снижению смертности и одногодичной летальности от РЩЖ в регионе. Показатель смертности от РЩЖ снизился с $0,39 \pm 0,12$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до

$0,36 \pm 0,14$ на 100 тыс. населения в 2018 г., не уступая показателям по РФ. Смертность от РЩЖ в РФ снизилась с $0,43 \pm 0,01$ на 100 тыс. населения в 2008 г. до $0,37 \pm 0,01$ на 100 тыс. населения в 2018 г. Одногодичная летальность от РЩЖ снизилась с 3,8 % в 2008 г. до 2,0 % в 2018 г.

На конец 2018 г. состояли на учёте 5 лет и более 20 274 человека, или 54,8 % всех пациентов с ЗНО. В УР наблюдается тенденция к накоплению контингента больных РЩЖ. Доля больных, состоящих

Таблица 1/Table 1

**Заболееваемость населения Удмуртской Республики раком щитовидной железы
Crude and standardized prevalence of thyroid cancer in the Udmurt Republic**

Годы/Years	Мужчины/Male			Женщины/Female		
	Абсолютное число/ Absolute	«Грубый» показатель/ Crude	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)/ Standardized	Абсолютное число/ Absolute	«Грубый» показатель/ Crude	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)/ Standardized
2008	15	2,13	1,77	38	4,59	3,23
2009	17	2,42	0,51	56	6,78	4,34
2010	11	1,57	1,33	50	6,06	4,13
2011	12	1,72	1,17	67	8,16	5,57
2012	15	2,15	1,51	97	11,84	8,22
2013	10	1,43	1,04	75	9,16	6,76
2014	13	1,86	1,24	80	9,77	6,65
2015	14	2,00	1,59	80	9,77	6,46
2016	18	2,58	1,98	92	11,24	8,94
2017	19	2,72	2,51	86	10,52	7,38
2018	20	2,88	2,21	112	13,75	10,40
% прироста/ % increase	33,33	35,21	24,86	194,74	199,56	221,98
Среднегодовой прирост/ Average annual change	2,9	3,1	2,2	11,4	11,6	12,4

Таблица 2/Table 2

**Распределение больных РЩЖ по стадиям опухолевого процесса
Distribution of thyroid cancer patients by stages**

Годы/Years	Стадия/Stages			
	I	II	III	IV
2008	58,4 %	18,2 %	8,5 %	14,9 %
2009	53,3 %	11,9 %	14,5 %	20,3 %
2010	42,4 %	13,5 %	6,8 %	37,3 %
2011	53,2 %	7,6 %	20,3 %	19
2012	53,6 %	21,4 %	12,5 %	12,5 %
2013	45,9 %	21,2 %	12,9 %	20
2014	45,2 %	16,1 %	10,8 %	28
2015	43,2 %	11,4 %	22,7 %	22,7 %
2016	49,5 %	13,8 %	22,0 %	14,7 %
2017	57,7 %	16,3 %	17,3 %	8,7 %
2018	63,4 %	6,1 %	19,1 %	11,5 %
РФ/RF 2017	58,2 %	18,6 %	15,9 %	7,3 %

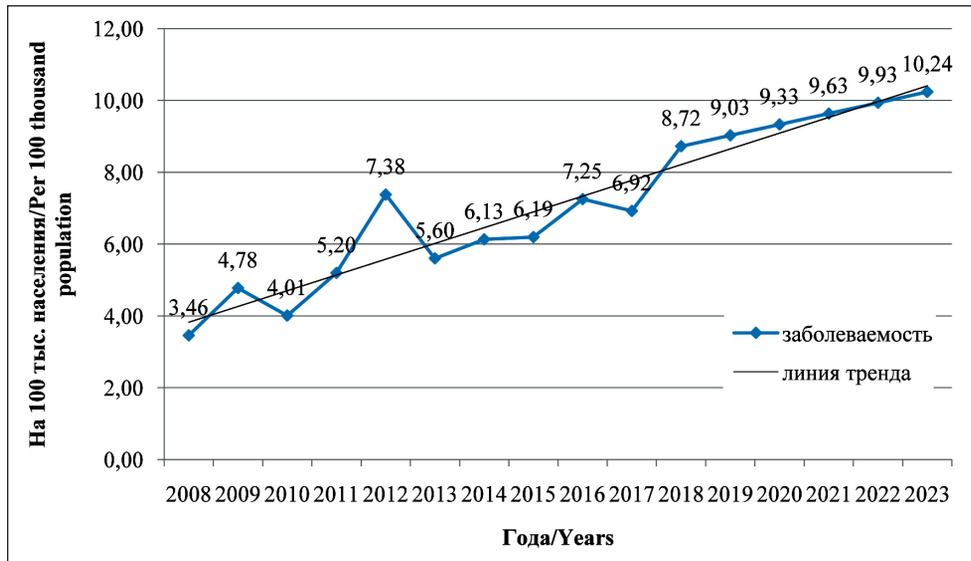


Рис. 3. Динамика за 2008–18 гг. и прогноз заболеваемости раком щитовидной железы населения Удмуртской Республики до 2023 г. (оба пола)

Fig. 3. Changes in the incidence of thyroid cancer among the population of the Udmurt Republic (both sexes) for 2008–18 and estimates until 2023

на учете 5 лет и более, в 2018 г. составила 71,3 %, в 2008 г. этот показатель был равен 72,8 %.

По прогнозу стандартизованный показатель заболеваемости РЩЖ в УР в 2023 г. может составить 10,24 на 100 тыс. населения (рис. 3).

Заключение

В Удмуртской Республике прирост заболеваемости раком щитовидной железы значительно

выше, чем в ПФО и РФ. С ростом заболеваемости увеличивается и частота выявления РЩЖ в запущенных стадиях, что должно вызывать онкологическую настороженность у врачей первичного звена. Данные о прогнозе заболеваемости раком щитовидной железы в регионе до 2023 г. могут быть использованы при разработке программ по ранней диагностике и профилактике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 5308635. doi: 10.1155/2017/5308635.
- Ткаченко В.И., Римар Я.Ю. Сучасний погляд на фактори ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози: системний аналіз. *Семейная медицина.* 2018; 3: 57–66. [Tkachenko V.I., Rimar Ya.Yu. A fortunate glance at the factor of the rhizic of evil new creatures of the shield-like zoos: a systemic analysis. *Family medicine.* 2018; 3: 57–66. (in Ukrainian)]. doi: 10.30841/2307-5112.3.2018.146433.
- Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Порываева Е.Л., Братчикова К.А., Вершинина Н.С. Влияние экологических факторов на структуру заболеваний щитовидной железы в Удмуртии. *Научный альманах.* 2015; 11(4): 149–154. [Styazhkina S.N., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L., Bratchikova K.A., Vershinin N.S. How ecological factors affect the course of thyroid gland disorders structure in the Udmurt republic. *Science Almanac.* 2015; 11(4): 149–154. (in Russian)]. doi: 10.17117/na.2015.11.04.149.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. М., 2012. 232 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulhabirova F.M., Gerastimov G.A. Iodine Deficiency Disorders in the Russian Federation: Time for Decision Making. Moscow, 2012. 232 p. (in Russian)].
- Бобер Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2013; (5): 59–65. [Bober E.E., Frolova I.G., Choinzonov E.L., Velichko S.A., Bystrova N.Yu., Mukhamedov M.R. Current capabilities of thyroid cancer diagnosis (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2013; (5): 59–65. (in Russian)].
- Заривчакский М.Ф., Богатырев О.П., Блинов С.А., Денисов С.А., Колеватов А.П. Основы хирургической эндокринологии. Пермь, 2014. 369 с. [Zarivchatskiy M.F., Bogatyrev O.P., Blinov S.A., Denisov S.A., Kolevatov A.P. Fundamentals of Surgical Endocrinology. Perm, 2014. 369 p. (in Russian)].

Kolevatov A.P. Fundamentals of Surgical Endocrinology. Perm, 2014. 369 p. (in Russian)].

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].

8. Sanabria A., Kowalski L.P., Shah J.P., Nixon I.J., Angelos P., Williams M.D., Rinaldo A., Ferlito A. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck.* 2018 Apr; 40(4): 855–866. doi: 10.1002/hed.25029.

9. Corsten M.J., Hearn M., McDonald J.T., Johnson-Obaseki S. Incidence of differentiated thyroid cancer in Canada by City of residence. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Sep 15; 44(1): 36. doi: 10.1186/s40463-015-0088-0.

10. Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017 Apr 4; 317(13): 1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719.

11. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Вабалайте К.В., Сокуренок Г.Ю. Местно-распространенный рак щитовидной железы: Диагностика, лечение, непосредственные и отдаленные результаты. СПб., 2017. 175 с. [Romanchishen A.F., Bagaturia G.O., Vabalaite K.V., Sokurenkov G.Yu. Locally advanced thyroid cancer: Diagnosis, treatment, immediate and long-term results. St. Petersburg, 2017. 175 p. (in Russian)].

12. Данилов Е.А., Балобанова Т.Ю., Корепанова О.С., Миронова Е.А., Николаева М.В., Переверзин С.Н., Сушкова Л.Я., Тыгызова Т.В., Ушакова Е.В., Яковлева П.А. Удмуртская Республика в 2014–2018 годах. Краткий статистический сборник. Ижевск: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Удмуртской Республике; 2019. 93 с. [Danilov E.A., Balobanova T.Yu., Korepanova O.S., Mironova E.A., Nikolaeva M.V., Pereverzin S.N., Sushkova L.Ya., Tygzyova T.V., Ushakova E.V., Yakovleva P.A. Udmurt Republic in 2014–2018. Brief statistical collection. Izhevsk, 2019. 93 p. (in Russian)].

Поступила/Received 27.11.2019
Принята в печать/Accepted 06.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Идиатуллин Равиль Минахматович, врач-онколог, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики; аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск, Россия). E-mail: radg-radg@mail.ru. SPIN-код: 1008-9330. ORCID: 0000-0003-0645-7864.

Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск, Россия). E-mail: asu@rkb1.udm.ru. ORCID: 0000-0001-5787-8269.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идиатуллин Равиль Минахматович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Стяжкина Светлана Николаевна: 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

Ravil M. Idiatullin, Oncologist, S.G. Primushko Republic Clinical Cancer Center of the Udmurt Republic (Izhevsk, Russia); Postgraduate, Department of Faculty Surgery, Izhevsk State Medical Academy Ministry of Health of the Russian Federation (Izhevsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0645-7864.

Svetlana N. Styazhkina, MD, DSc, Professor, Department of Faculty Surgery, Izhevsk State Medical Academy Ministry of Health of the Russian Federation (Izhevsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5787-8269.

AUTHOR CONTRIBUTION

Ravil M. Idiatullin: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Svetlana N. Styazhkina: study analysis, 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: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27
УДК: 616.33-006.6-08-059-018:615.28+615.849.1

Для цитирования: *Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Жаворонкова Е.С., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д.* Закономерности развития лечебного патоморфоза при комбинированном лечении рака желудка с неoadъювантной химиолучевой терапией (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 21–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27.
For citation: *Skoropad V. Yu., Afanasyev S. G., Gamayunov S. V., Sokolov P. V., Zhavoronkova Ye. S., Silanteva N. K., Ivanov S. A., Kaprin A. D.* Assessment of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer patients: a multi-center randomized study. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 21–27. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-21-27.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА С НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

**В.Ю. Скоропад¹, С.Г. Афанасьев², С.В. Гамаюнов³, П.В. Соколов¹,
Е.С. Жаворонкова¹, Н.К. Силантьева¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹**

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
г. Обнинск, Россия¹

Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

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

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

АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии,
г. Чебоксары, Россия³

Россия, 428020, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Гладкова, 31³

Аннотация

Представлен анализ выраженности лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (РЖ) в рамках многоцентрового рандомизированного исследования. **Материал и методы.** Больным исследуемой группы на первом этапе лечения была проведена конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии по схеме: Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в 2 приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й и 21-й дни курса. После 4–6-нед интервала и контрольного обследования при отсутствии прогрессирования заболевания пациентам планировался хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка D2) и 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 или CAPOX. **Результаты.** В исследование включено 70 больных, из которых 35 составили исследуемую группу. Преобладали мужчины – 23 больных, возраст варьировал от 22 до 76 лет (медиана – 61 год). Опухоль наиболее часто локализовалась в средней трети желудка (n=19); в 5 случаях имело место тотальное поражение органа. Наиболее часто встречались язвенно- и диффузно-инфильтративные формы РЖ (n=29). По морфологическому строению опухоль была представлена высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой у 11 пациентов, низкодифференцированной аденокарциномой, включая перстневидно-клеточный рак (n=8), – у 24 пациентов. В соответствии с клиническими категориями T, N и M больные распределялись следующим образом: cT3 – 22 пациента, cT4a/b – 13; cN0 – 13, cN1 – 12, cN2–3 – 10; M0 – 35; стадия IIB – 12, стадия III–IVA – 23 больных. Хирургическое лечение было выполнено в объеме гастрэктомии у 30, субтотальной резекции желудка – у 4 пациентов, во всех случаях объем лимфодиссекции соответствовал D2. Один больной не был оперирован в связи с прогрессированием опухоли. Выявленный лечебный патоморфоз (Ia и Ib степени) был выявлен у 47 % пациентов, в том числе полная морфологическая

регрессия опухоли – у 5 (14,7 %) больных. Среди пациентов с выраженным лечебным патоморфозом выявлено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией). **Заключение.** В целом у 62 % больных зарегистрировано уменьшение стадии опухолевого процесса по данным морфологического исследования, по сравнению с клинической стадией. С учетом данных мировой литературы, свидетельствующих о высоких показателях выживаемости у пациентов с раком желудка с выраженной морфологической регрессией опухоли, весьма актуальной задачей является оптимизация и внедрение в практику методики неoadъювантной терапии.

Ключевые слова: лечебный патоморфоз, рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, многоцентровое рандомизированное исследование.

ASSESSMENT OF HISTOPATHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN GASTRIC CANCER PATIENTS: A MULTI-CENTER RANDOMIZED STUDY

V.Yu. Skoropad¹, S.G. Afanasyev², S.V. Gamayunov³, P.V. Sokolov¹,
Ye.S. Zhavoronkova¹, N.K. Silanteva¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center affiliated to National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Koroleva Street, Obninsk-249036, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia²

Republic Clinical Cancer Center, of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia³

31, Gladkova Street, 428020-Cheboksary, Russia³

Abstract

A multicenter randomized trial was conducted to assess histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. **Material and Methods.** Patients of the study group received conformal radiation therapy (total dose of 46 Gr/23 fractions) with concurrent chemotherapy consisted of capecitabine at a dose of 1850 mg/m² twice daily during the whole course of radiotherapy, and oxaliplatin at a dose of 85 mg/m² on days 1 and 21. After an interval of 4–6 weeks and a control examination, in the absence of disease progression, patients were scheduled for surgery (gastrectomy or D2 subtotal gastric resection) and 4 cycles of adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX4 or CAPOX regimens. **Results.** The study included 70 patients, including of 35 patients in the study group. Men predominated (n=23), the age ranged from 22 to 76 years (median – 61 years). The middle third of the stomach was the most common tumor location (n=19); involvement of the entire stomach occurred in 5 cases. Ulcerative and diffuse infiltrative forms were the most common (n=29). Well- and moderately-differentiated adenocarcinoma was observed in 11 patients and poorly – differentiated adenocarcinoma in 24 patients, including signet ring-cell cancer (n=8). In accordance with the clinical T, N and M categories, patients were distributed as follows: T3 – 22 patients, T4a/b – 13; N0 – 13, N1 – 12, N2–3 – 10; M0 – 35; stage IIB – 12, and stage III–IVA – 23 patients. Gastrectomy was performed in 30 patients and subtotal resection of the stomach in 4 patients; D2 lymphodissection was performed in all cases. One patient was not operated on due to disease progression. Of the 47 patients achieving pathological response, 5 (14.7%) patients had a complete pathological response. Among patients achieving pathological response, a statistically significant predominance of less advanced tumors was found (in accordance with the ypT category and stage). **Conclusion.** In general, a decrease in the pathological tumor stage compared to clinical stage was registered in 62 % of patients. Taking into account the data available in the world literature on high survival rates in patients with pathological complete regression, the optimization and implementation of neoadjuvant therapy techniques is of great importance.

Key words: pathological response gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combination treatment, multicenter randomized trial.

Введение

Распространенность рака желудка среди злокачественных новообразований остается высокой, занимая 5-е место в мире в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности [1]. Данный вид

опухоли относится к злокачественным новообразованиям с неблагоприятным прогнозом, летальность в течение года от момента постановки диагноза составляет около 50 % [2]. Отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком

желудка остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость не превышает 20–30 % [3].

Современные подходы к лечению больных раком желудка сочетают радикальное хирургическое вмешательство и периоперационное лекарственное/лучевое воздействие в различных комбинациях. В последние годы все большее внимание уделяется применению химиолучевой терапии в неоадьювантном режиме [4]. В ряде исследований I–II фазы, а также в единичных исследованиях III фазы были получены обнадеживающие результаты. Отмечены хорошая переносимость неоадьювантной терапии (завершенность лечения составила 80–95 %), отсутствие роста послеоперационных осложнений по сравнению с хирургическим лечением, возможность достижения выраженного лечебного патоморфоза – в 24–37 % случаев, вплоть до полной морфологической регрессии опухоли [4–6]. По данным ряда авторов, у пациентов с выраженным лечебным патоморфозом первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов наблюдаются значимо более высокие показатели отдаленной выживаемости [5–7]. Однако до настоящего времени не определен оптимальный состав комбинированного метода лечения и его неоадьювантного компонента, продолжается активный поиск в данном направлении, что и определяет актуальность исследования.

В МРНЦ имеется положительный опыт применения неоадьювантной химиолучевой терапии в рамках клинического исследования II фазы: показаны приемлемая токсичность и высокая непосредственная эффективность метода [8]. Актуальной задачей является подтверждение полученных результатов в рамках многоцентрового рандомизированного исследования с участием не только федеральных научных центров, но и учреждений практического здравоохранения.

Одной из целей, поставленных в рамках многоцентрового рандомизированного исследования, явилось изучение закономерностей развития лечебного патоморфоза как наиболее значимого критерия непосредственной эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии и комбинированного лечения в целом.

Материал и методы

Дизайн исследования и основные параметры его проведения были подробно описаны нами ранее [9]. Основным критерием включения больных в исследование являлся морфологически подтвержденный первичный рак желудка с T2–4N1–3, сT3–4N0–3; cM0 – PA–III стадия (UICC 8 издание классификации TNM, 2017 [3]). Перед включением в исследование больные должны были подписать информированное согласие. Для оценки лечебного патоморфоза использовали четырехуровневую систему оценки ответа опухоли, предложенную Becker [10] и рекомендуемую Японским обществом

исследования рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer) [11]: Ia – отсутствие резидуальных опухолевых элементов; Ib – сохранено менее 10 % элементов опухоли; II – сохранено 10–50 % элементов опухоли; III – сохранено 50 % и более объема опухолевой ткани.

Диагностическая программа включала эндоскопическое исследование, морфологическое подтверждение рака (аденокарциномы) желудка, СКТ органов грудной и брюшной полостей, лапароскопию. При соответствии всем критериям включения/исключения и после подписания информированного согласия проводилась центральная блоковая рандомизация, в результате которой пациенты были разделены на 2 группы: исследуемую и контрольную.

Пациентам исследуемой группы на первом этапе лечения была проведена конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии препаратами Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в два приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й и 21-й дни курса. После 4–6-нед интервала и контрольного обследования, при отсутствии прогрессирования заболевания, осуществлялся хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка с перигастральной лимфодиссекцией D2) с последующей адьювантной химиотерапией: 4 цикла по схеме FOLFOX4 или CAPOX. Программа лечения больных контрольной группы включала выполнение хирургического лечения в том же объеме непосредственно после рандомизации и проведение 6 циклов адьювантной химиотерапии по тем же схемам.

В 2016–18 гг. в исследование было включено 70 больных местнораспространенным раком желудка с равным распределением между группами сравнения. Материалом настоящего анализа явились 35 пациентов исследуемой группы, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия.

В анализируемой группе преобладали мужчины – 23 (65,7 %) больных. Возраст больных варьировал от 22 до 76 лет, медиана – 61 год. Наибольшее число больных (n=25, 71,4 %) имели статус ECOG, равный 1. Чаще всего опухоль локализовалась в средней трети желудка (n=19, 54,3 %); в 5 (14,3 %) случаях наблюдалось тотальное поражение органа. Наиболее часто встречались язвенно-инфильтративные и диффузно-инфильтративные формы РЖ – 29 (82,9 %) больных. По морфологическому строению опухоль была представлена высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой – в 11 (31,4 %) случаях и низкодифференцированной аденокарциномой, включая перстневидно-клеточный рак (n=8, 22,9 %), – в 24 (68,6 %) наблюдениях.

В соответствии с клиническими категориями TNM больные распределялись следующим образом: сT3 –

Таблица 1/Table 1

Корреляция между степенью лечебного патоморфоза и клинико-морфологическими факторами
Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis and clinical and morphological factors

Факторы/Factors	Степень лечебного патоморфоза/ Degree of therapeutic pathomorphosis	
	Ia/b (n=16)	II–III (n=18)
Возраст, годы/ Age, years	34–76 (ме – 62)	22–73 (ме – 61)
Пол, м:ж/ Gender, m:f	10:6	12:6
Локализация опухоли/Tumor location:		
Верхняя треть/Upper third	1 (2,9 %)	5 (14,7 %)
Средняя треть/Middle third	12 (35,3 %)	7 (20,6 %)
Нижняя треть/Lower third	2 (5,8 %)	3 (8,8 %)
Тотальное поражение/Total defeat	1 (2,9 %)	3 (8,8 %)
Макроскопический тип роста/ Microscopic tumor growth:		
Локализованный/Localized	4 (11,8%)	2 (5,8 %)
Язвенно- и диффузно-инфильтративный/Ulcerative and diffuse infiltrative	12 (35,3 %)	16 (47,1 %)
Морфологическое строение/ Morphological structure:		
Аденокарцинома G1–2/Adenocarcinoma G1–2	4 (11,8%)	6 (17,6 %)
Аденокарцинома G3/Adenocarcinoma G3	12 (35,3 %)	12 (35,3 %)
Размер опухоли, см*/ Tumor size, cm*	1–6 (2,5)	2–9 (4)
cT3*	13 (38,2 %)	8 (23,5 %)
cT4a	3 (8,8 %)	8 (23,5 %)
cT4в	0	2 (5,8 %)
cN0	5 (14,7 %)	7 (20,6 %)
cN1	7 (20,6 %)	5 (14,7 %)
cN2–3	4 (11,8%)	6 (17,6 %)
Стадия/Stage:		
IIb	5 (14,7 %)	6 (17,6 %)
III	11 (32,4 %)	11 (32,4 %)
IVa	0	1 (2,9 %)

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$).

Таблица 2/Table 2

Корреляция между степенью лечебного патоморфоза и патоморфологической стадией опухоли, категориями ypT и ypN

Correlation between the degree of therapeutic pathomorphosis and the pathomorphological stage of the tumor, ypT and ypN categories

Стадия (yp), категории ypT и ypN/ Pathomorphological stage of the tumor (yp), ypT and ypN categories	Степень лечебного патоморфоза/ Degree of therapeutic pathomorphosis		p
	Ia/b (n=16)	II–III (n=18)	
ypT0–1b	8 (23,5 %)	1 (2,9 %)	0,015
ypT2–4b	8 (23,5 %)	17 (50,0 %)	
ypN0	12 (35,3 %)	13 (38,2 %)	
ypN1–3	4 (11,8%)	5 (14,7 %)	0,78
Стадия 0/Stage 0	5 (14,7 %)	0	0,03
Стадия I/Stage I	4 (11,8%)	3 (8,8 %)	
Стадия II/Stage II	4 (11,8%)	8 (23,5 %)	
Стадия III/Stage III	3 (8,8 %)	7 (20,6 %)	

22 (62,8 %), cT4a/b – 13 (37,1 %); cN0 – 13 (37,1 %), cN1 – 12 (34,3 %), cN2–3 – 10 (28,5 %); M0 – 35 (100 %); стадия IIb – 12 (34,3 %), стадия III/IVa – 23 (65,7 %) пациента. Хирургическое лечение было выполнено в объеме гастрэктомии у 30 (85,7 %)

и субтотальной резекции желудка у 4 (11,4 %) пациентов, во всех случаях объем лимфодиссекции соответствовал D2; 1 (2,9 %) больной не был оперирован в связи с прогрессированием опухоли.

Результаты и обсуждение

Лечебный патоморфоз (ЛП) первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучен у 34 больных: ЛП Ia степени имел место у 5 (14,7 %), Ib – у 11 (32,3 %), II – у 7 (20,7%), III степени – у 11 (32,3 %) пациентов. Таким образом, почти половина – 16 (47 %) пациентов – были отнесены к так называемым «респондентам», то есть тем, чьи опухоли отреагировали на проводимое лечение. Согласно данным ряда зарубежных исследований, полученных в моноцентровых исследованиях I–II фаз, частота полной морфологической регрессии может варьировать в широких пределах – от 5 % до 20 %, а вместе со случаями выраженной регрессии (ЛП Ia + Ib степени) составлять 29–50 % [5, 12–15]. В этих исследованиях авторы применяли сходные схемы неoadъювантной химиолучевой терапии: СОД 45 Гр за 25 фракций, химиотерапевтический компонент включал в себя 5-Фторурацил/Капецитабин, Лейковорин, препараты платины; в ряде работ применяли таксаны и препарат S-1. Таким образом, результаты, полученные в настоящем многоцентровом рандомизированном исследовании, соответствуют лучшим данным современной мировой литературы.

Анализ представленных данных показал, что клиническими факторами, в отношении которых наблюдались статистически значимые различия между группами, была категория cT и размер первичной опухоли (табл. 1). В группе больных с выраженным патоморфозом (Ia/v степени) преобладали менее распространенные (cT3) и меньшие по размеру опухоли ($p=0,04$). Следует отметить, что четких параллелей между степенью ЛП и клинико-морфологическими факторами, которые можно было бы рассматривать в качестве достоверных предикторов эффективности неoadъювантной терапии, ни в одном из исследований до настоящего времени не выявлено.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, среди пациентов с выраженным лечебным патоморфозом (Ia/v степени) при плановом послеоперационном морфологическом исследовании было выявлено статистически значимое преобладание менее распространенных опухолей (в соответствии с категорией ypT и стадией). В то же время количество больных, имевших метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, было равным. В целом уменьшение стадии опухолевого процесса по данным морфологического исследования, по сравнению с клинической стадией, зарегистрировано у 62 % больных. Полученные

результаты хорошо соотносятся и даже несколько превышают приводимые зарубежными коллегами данные (50–59 %) [4, 5, 12].

Влияние ЛП на отдаленные результаты лечения рака желудка продолжает оставаться предметом исследования, однако, по данным ряда авторов, пациенты, у которых достигнут выраженный лечебный патоморфоз первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, имеют статистически значимо более высокие показатели выживаемости [5–7]. Н. Cho et al. [7] проанализировали данные о 22 больных с полной морфологической регрессией первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии. При этом показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости оказались весьма высокими и составили 85 % и 75 % соответственно, несмотря на то, что у абсолютного большинства пациентов имела место морфологически подтвержденная III–IV стадия рака желудка. По мнению авторов, именно высокая частота полной морфологической регрессии (pCR) может стать основным критерием выбора оптимального режима неoadъювантной терапии. Также авторы предположили, что, поскольку у больных с полной морфологической регрессией неoadъювантная терапия полностью уничтожает первичную опухоль и регионарные метастазы, то в случае, если неoadъювантная терапия также уничтожит микрометастазы, этот метод приведет к излечению больного от рака желудка.

По данным А.Р. Stark et al. [16], в случае полной морфологической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, медиана выживаемости больных превысила 10 лет, а общая 5-летняя выживаемость достигла 70 %. Следует отметить, что все пациенты имели клиническую стадию cT3–4, в том числе 58 % – метастазы в лимфатические узлы (cN+). Аналогичные результаты приводят и другие авторы [17, 18].

Заключение

Таким образом, полная морфологическая регрессия первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, достигнутая после неoadъювантной терапии, не гарантирует излечения больного местнораспространенным раком желудка, однако позволяет добиться высоких показателей выживаемости. В связи с этим дальнейшая оптимизация и внедрение в практику более совершенных методик неoadъювантной терапии не только являются важной научной задачей, но и позволят улучшить отдаленные результаты лечения у этой весьма сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].

3. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Jessup J.M. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York: Springer. 2017. 1032 p.

4. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebski V., Miller D., Zalberg J., Boussioutas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative

Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug; 24(8): 2252–2258. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.

5. Blank S, Stange A, Sisis 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. 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.

7. Cho H, Nakamura J, Asaumi Y, Yabusaki H, Sakon M, Takasu N, Kobayashi T, Aoki T, Shiraiishi 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.

8. Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Аникина Е.Н., Полуэктова М.В., Титова Л.Н. Комплексный анализ токсичности при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17(3): 20–27. [Skoropad V.Yu., Kudryavtsev D.D., Anikina E.N., Poluaktova M.V., Titova L.N. Analysis of hematologic, hepatic and pancreatic toxicity during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology*. 2018; 17(3): 20–27. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-20-27.

9. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15(2): 12–20. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Agababyan T.A., Volkov M.Yu., Glushchenko S.A., Evdokimov L.V., Korchagina K.S., Mozerov S.A., Mikhaylova O.A., Popova N.O., Rukhadze G.O., Samtsov E.N., Safonova M.A., Sveklova A.A., Startseva Z.A., Titova L.N., Yakushina Z.K. Planning phase 2 multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian journal of oncology*. 2016; 15(2): 12–20. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20.

10. Becker K, Mueller J.D., Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1; 98(7): 1521–30. doi: 10.1002/cncr.11660.

11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011 Jun; 14(2): 113–23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.

12. Chakravarty T, Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1; 83(2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.

13. Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep; 19(9): 2937–45. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4.

14. Lee D.J., Sohn T.S., Lim D.H., Ahn H.K., Park S.H., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 69(5): 1333–8. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.

15. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hossers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol*. 2014 Aug; 112(2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

16. 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; 26(11): 3602–3610. doi: 10.1245/s10434-019-07638-8.

17. 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.

18. 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.

Поступила/Received 02.04.2020
Принята в печать/Accepted 20.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrgc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

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. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 2133316900.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (г. Чебоксары, Россия). SPIN-код: 9828-9522. AuthorID (РИНЦ): 744580.

Соколов Павел Викторович, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8527-6278. AuthorID (РИНЦ): 1052617.

Жаворонкова Екатерина Сергеевна, врач-патологоанатом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7957-0115. Researcher ID (WOS): AAC-2154-2019. SPIN-код: 7368-8656.

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

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

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

Жаворонкова Екатерина Сергеевна: анализ материала, составление черновика рукописи.

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

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

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Sergey V. Gamajunov, MD, PhD, Republic Clinical Cancer Center (Cheboksary, Russia).

Pavel V. Sokolov, MD, 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).

Yekaterina 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.

Natalia K. Silanteva, MD, DSc, Head of the Department of Computer Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

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

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

AUHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

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

Sergey V. Gamajunov: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

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

Yekaterina S. Zhavoronkova: data analysis, drafting of the manuscript.

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

Sergey A. Ivanov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study supervision, critical revision of the 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: Горчак Ю.Ю., Стаханов М.Л., Генс Г.П., Фирсов К.А., Решетов Д.Н., Гайнединов С.М., Курносов А.А., Коробкова А.Ю., Коробкова Л.И. Низкоинтенсивное лазерное излучение в коррекции послеоперационных гемодинамических и реологических нарушений после хирургического вмешательства по поводу опухолей головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 28–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-28-34.

For citation: Gorchak Yu. Yu., Stakhanov M.L., Gens G.P., Firsov K.A., Reshetov D.N., Gainedinov S.M., Kurnosov A.A., Korobkova A. Yu., Korobkova L.I. Low-intensity laser radiation in correction of blood hemodynamic and rheological parameters after surgery for head and neck cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 28–34. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-28-34.

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ю.Ю. Горчак¹, М.Л. Стаханов², Г.П. Генс¹, К.А. Фирсов¹, Д.Н. Решетов²,
С.М. Гайнединов², А.А. Курносов², А.Ю. Коробкова¹, Л.И. Коробкова¹

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: oncurolog05@mail.ru¹
НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко»
ОАО «Российские железные дороги», г. Москва, Россия²
Россия, 129128, г. Москва, ул. Будаевская, 2²

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на мягкие ткани после радикальных операций по поводу опухолей головы и шеи для коррекции реологических нарушений. **Материал и методы.** В исследование были включены 134 пациента, которым проводилось НИЛИ до оперативного лечения в различные сроки после его завершения. Средний возраст пациентов – $54,24 \pm 12,7$ года (23–78 лет). Мужчин – 39 (29,1 %), женщин – 95 (70,9 %). Больные были разделены на 3 группы: 1-я группа – 45 пациентов, которым проведен традиционный комплекс лечения без НИЛИ; 2-я группа – 45 пациентов, которым проведен традиционный комплекс восстановительного лечения в комбинации с НИЛИ; 3-я группа – 44 пациента, которым в качестве восстановительного лечения проведен курс НИЛИ в монорежиме. Источником НИЛИ красного и инфракрасного диапазонов являлась установка «Азор 2К-02». В процессе исследования изучены скоростные характеристики кровотока в сосудах шеи, а также параметры спонтанной агрегации тромбоцитов и содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов до и после операции. **Результаты.** Применение НИЛИ способствует нормализации реологических свойств крови у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. Улучшение реологических свойств крови и других показателей системы гемостаза у пациентов, которые получали НИЛИ, наблюдается уже через 12–14 сут, при традиционном лечении – через 30 и более сут. При этом нормализация реологических свойств крови сохраняется на более длительный срок. **Заключение.** Применение НИЛИ в комбинации с курсом традиционного лечения обеспечивает нормализацию показателей гемостаза.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, реологические свойства крови, хирургическое лечение, опухоли головы и шеи.

LOW-INTENSITY LASER RADIATION IN CORRECTION OF BLOOD HEMODYNAMIC AND RHEOLOGICAL PARAMETERS AFTER SURGERY FOR HEAD AND NECK CANCER

Yu.Yu. Gorchak¹, M.L. Stakhanov², G.P. Gens¹, K.A. Firsov¹, D.N. Reshetov², S.M. Gainedinov², A.A. Kurnosov², A.Yu. Korobkova¹, L.I. Korobkova¹

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia¹
20/1, Delegatskaya Street, 127473, Moscow, Russia.

E-mail: oncurolog05@mail.ru¹

N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of Russian Railway Company, Moscow, Russia²
2, Budayskaya Street, 129128, Moscow, Russia²

Abstract

Purpose: to study the effect of low-level laser therapy (LLLT) in correction of blood hemodynamic and rheological parameters after surgery for head and neck cancer. **Material and Methods.** The study included 134 head and neck cancer patients with a median age of 54.24 ± 12.7 years (range: 23–78 years). There were 39 (29.1 %) men and 95 (70.9 %) women. To assess the effectiveness of LLLT, all patients were divided into 3 groups. Group I included 45 patients, who received conventional therapy without the use of LLLT. Group II consisted of 45 patients, who received conventional therapy in combination with LLLT. Group III included 44 patients, who received LLLT alone. Azor 2K-02 was used as a source of LLLT in the red to near infrared spectral range. Characteristics of blood flow in the vessels of the neck and the rheological properties of blood, as well as the parameters of spontaneous platelet aggregation and the content of soluble fibrin-monomer complexes in the blood plasma of patients were studied. **Results.** The data obtained indicated that the use of LLLT promoted normalization of blood rheological properties in patients, who underwent surgery. Normalization of blood rheological properties occurred faster and lasted for a longer period. In patients, who received conventional therapy in combination with LLLT, the hemodynamic and rheological parameters of blood were improved 2–14 days after therapy, whereas in patients receiving conventional therapy alone, this improvement was seen 30 or more days after therapy. **Conclusion.** LLLT in combination with conventional therapy was shown to have a positive effect on hemodynamic and rheological parameters after surgery for head and neck cancer.

Key words: low-level laser therapy, rheological properties of blood, surgical treatment, head and neck cancer.

Введение

Радикальная операция остается одним из основных методов лечения больных опухолями головы и шеи [1, 2]. Предшествующие лучевая и противоопухолевая терапии нередко осложняют течение послеоперационного периода и реабилитацию. В основе наиболее частых осложнений радикального лечения, как правило, лежит локальное нарушение микро- и макроциркуляции крови, во многом обусловленное реактивными изменениями реологических свойств крови. Для коррекции реологических расстройств используем воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на мягкие ткани области хирургического вмешательства наряду с общепринятыми методами лечения.

Цель исследования – оценить эффективность воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на мягкие ткани после радикальных операций по поводу опухолей головы и шеи для коррекции реологических нарушений.

Материал и методы

Эффективность НИЛИ в процессе реабилитации после радикального лечения изучена у 134 пациентов. Средний возраст пациентов составил $54,24 \pm 12,7$ года (23–78 лет). Мужчин было 39 (29,1 %), женщин – 95 (70,9 %). Большинству больных (124 из 134) выполнялась радикальная операция по поводу рака щитовидной железы, гортани и языка, из них тиреоидэктомия проведена 100 (75,8 %), ларингэктомия – 18 (13,6 %), резекция языка – 6 (4,5 %), резекция тканей дна полости рта – 3 (2,3 %), паротидэктомия – 3 (2,3 %), удаление подчелюстной слюнной железы – 2 (1,5 %) пациентам (табл. 1). Во всех случаях выполнялась лимфодиссекция, в том числе удаление паратрахеальной клетчатки – у 78 (58,2 %), фасциально-фулярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи – у 39 (29,1 %), операция Крайля – у 17 (12,7 %) пациентов. У 2 (1,5 %) из 134 больных была выполнена только лимфодиссекция. У одного из них выявлены метастазы шванномы, у другого – метастазы рака из невыявленного первичного очага. Радикальное хирургическое вмешательство

в комбинации с лучевым и/или лекарственным лечением проведено 20 (14,9 %) из 134 пациентов.

Все 134 пациента не имели рецидива опухоли, были сопоставимы по возрасту, клиническим диагнозам, сопутствующей патологии, результатам перенесённого лечения. Для оценки эффективности НИЛИ больные путем независимой последовательной рандомизации распределены на 3 группы:

1-я группа – 45 пациентов, которым проведен традиционный комплекс восстановительного лечения без использования НИЛИ;

2-я группа – 45 пациентов, которым проведен традиционный комплекс восстановительного лечения в комбинации с НИЛИ;

3-я группа – 44 пациента, которым проведен курс НИЛИ.

Источником НИЛИ была полупроводниковая установка «Азор 2К-02» (Россия). Воздействие на область плечевого сустава и шейно-надключичную область осуществляли матричным источником излучения. Лечебные сеансы проводились ежедневно, количество сеансов – 10, время экспозиции – 10 мин, мощность НИЛИ – 0,4 мВт. Курс НИЛИ повторяли

в течение первого года каждые 3 мес, на 2-м году – каждые 6 мес, а затем 1 раз в год. Пациентам с сохраненной подвижностью плечевого сустава и отсутствием клинических признаков синдрома «передней лестничной мышцы» с целью профилактики данного осложнения воздействовали непрерывным НИЛИ длиной волны 660 нм. При выявлении тугоподвижности плечевого сустава и/или синдрома «передней лестничной мышцы» осуществляли воздействие НИЛИ длиной волны 970 нм.

Ультразвуковое исследование проводили аппаратом «Voluson E8» (США) с линейным датчиком (5–10 МГц). Изучали скорость кровотока в артериях головы и шеи, скорость кровотока в позвоночных артериях при выполнении пробы Ланге в тех случаях, если не препятствовал болевой синдром. Оценивали состояние общих сонных, подключичных, позвоночных артерий и подключичных вен, измеряли комплекс intima-media, выявляли участки стеноза сосудов, регистрировали показатели потока крови в режиме реального времени. Спонтанную агрегацию тромбоцитов исследовали при помощи лазерного анализатора (модель АЛАТ-2 фирмы «Биола», Россия). Содержание раство-

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов в зависимости от нозологической формы опухолей головы и шеи

Distribution of patients by the tumor type

Нозологическая форма опухоли/ Types of head and neck cancer	Код по МКБ-10/ Code	Количество пациентов/ Number of patients
Рак щитовидной железы/Thyroid cancer	C73	100 (74,6 %)
Рак гортани/Laryngeal cancer	C32	18 (13,4 %)
Рак языка/Tongue cancer	C02	6 (4,5 %)
Рак околоушной слюнной железы/ Parotid cancer	C07	3 (2,25 %)
Рак подчелюстной слюнной железы/Salivary cancer	C08	2 (1,5 %)
Метастазы рака из НПО/Metastases	C77	1 (0,75 %)
Рак дна полости рта/Cancer of the bottom of the oral cavity	C04	3 (2,25 %)
Метастазы шванномы/Schwannoma metastases	C47	1 (0,75 %)
Всего/Total		134 (100 %)

Таблица 2/Table 2

Показатели кровотока в обеих позвоночных артериях у пациентов перед началом реабилитационного лечения

Blood flow in both vertebral arteries in patients before rehabilitation treatment

Усредненный показатель/ Average value	Сторона оперативного вмешательства/ Surgical side	Сторона оперативного вмешательства (проба Ланге)/ Surgical side (Lange test)	Противоположная сторона/ Opposite side
Систолическая скорость кровотока; см/с/ Systolic blood flow rate; cm/s	34,70 ± 1,42	25,9 ± 1,54*	36,89 ± 1,05
Диастолическая скорость кровотока; см/с/ Diastolic blood flow rate; cm/s	15,89 ± 1,20	11,46 ± 1,51*	16,21 ± 1,18
Средняя скорость кровотока; см/с/ Average velocity of blood flow; cm/s	25,93 ± 1,54	18,71 ± 1,13*	26,55 ± 0,86
Пульсаторный индекс; ед./ pulsator index; units	0,56 ± 0,01	0,67 ± 0,01*	0,56 ± 0,005
Индекс периферич. сопротивления; ед./ Peripheral index resistance; units	0,85 ± 0,01	0,99 ± 0,01*	0,85 ± 0,005

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,0001).

Note: * – statistically significant differences (p<0.0001).

римых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли с использованием фенантролинового теста [3].

Статистический анализ производили с помощью программы Medcalc. Статистически значимыми считали показатели с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ультразвуковая доплерография выполнена 48 пациентам. Систолическая и диастолическая скорости кровотока в позвоночных артериях в состоянии покоя на стороне оперативного вмешательства перед началом лечения были несколько ниже, чем аналогичные показатели на противоположной стороне (табл. 2). Скоростные показатели кровотока при выполнении пробы Ланге на стороне оперативного вмешательства были ниже и статистически отличались от таковых в сосудах противоположной стороны. Пульсаторный индекс и индекс периферического сопротивления в состоянии покоя с обеих сторон были практически одинаковы. При выполнении пробы Ланге показатели этих индексов увеличивались на 16,5 % и 14,2 % соответственно, что указывает на экстравазальную компрессию на стороне оперативного вмешательства. У 20 (41,6 %) из 48 пациентов выявлены дисциркуляторные расстройства в венозных сосудах позвоночного сплетения. Также исследовали скорость кровотока в брахиоцефальных артериях. Перед началом лечения на стороне оперативного вмешательства линейная скорость кровотока составляла $53,74 \pm 1,50$ см/с, а в аналогичных сосудах противоположной стороны – $68,80 \pm 1,21$ см/с.

Дуплексное сканирование общих сонных артерий, подключичных и позвоночных артерий выполнено 20 пациентам, которым была проведена лучевая терапия. У 18 из 20 пациентов на пораженной стороне отмечено увеличение комплекса intima-media более чем на 1 мм. У всех пациентов после

лучевой терапии обнаружено фиброзирование паравазальных тканей с явлениями экстравазальной компрессии, обусловленной рубцово-склеротическими изменениями окружающих тканей и сдавлением стенки сосудов (рис. 1, 2).

На 14-е сут после лечения у всех пациентов увеличивается систолическая скорость кровотока в позвоночных артериях при выполнении пробы Ланге с $25,93 \pm 1,54$ см/с до $32,17 \pm 1,52$ см/с ($p < 0,0001$), что свидетельствует об улучшении кровотока в целом в исследуемых сосудах. На это также указывает и увеличение линейной скорости кровотока в брахиоцефальных артериях с $53,74 \pm 1,50$ см/с до $64,76 \pm 1,07$ см/с ($p < 0,0001$), выявленное к этому сроку наблюдения.

Длительность лечебного эффекта составила около 3–4 мес, после чего наблюдается постепенное ухудшение показателей скорости кровотока. Однако они не достигали уровня исходных показателей даже за последующие 3–4 мес. Полученные результаты позволяют утверждать об эффективности проводимого лечения с помощью НИЛИ и обязывают рекомендовать проведение повторных курсов лечения через каждые 3–4 мес.

Исследование реологических свойств крови до и после курса лечения с применением НИЛИ проведено у 36 пациентов (табл. 3). Установлено, что вязкость плазмы крови в сосудах на стороне операции и противоположной стороны у оперированных пациентов существенно отличается. К окончанию курса лечения у всех пациентов намечается тенденция к выравниванию этих показателей. При этом сначала наблюдается уменьшение вязкости плазмы крови в сосудах на стороне хирургического вмешательства при стабильности вязкости плазмы крови в сосудах противоположной стороны. После завершения лечения вязкость плазмы крови в сосудах на стороне хирургического вмешательства составила $1,71 \pm 0,06$ спз и $3,12 \pm 0,07$ спз при скорости сдвига

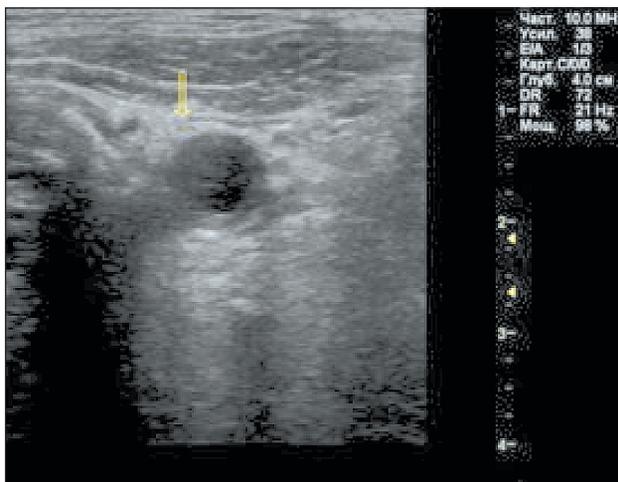


Рис. 1. Сканограмма общей сонной артерии на стороне операции. Фиброз паравазальных тканей (отмечен стрелкой)
Fig. 1. Scan of the total carotid artery on the side of surgery (arrow)

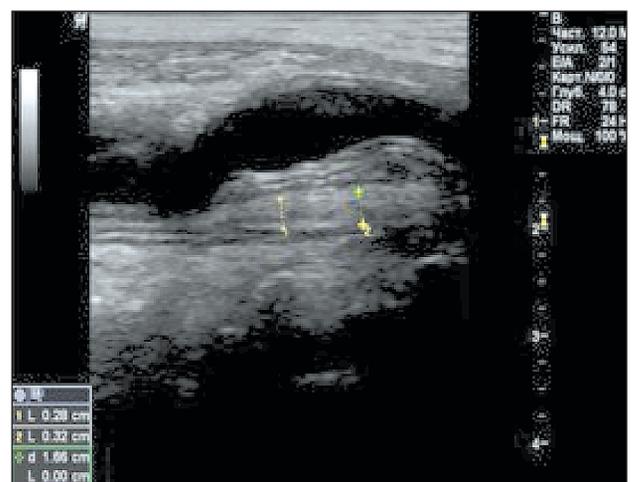


Рис. 2. Сканограмма общей сонной артерии на стороне операции. Фиброз паравазальных тканей (отмечен маркерами)
Fig. 2. Scan of the total carotid artery on the side of surgery (marker)

Таблица 3/Table 3

Показатели вязкости (спз) плазмы крови до и после лечения
Parameters (cP) of plasma viscosity before and after treatment

Кровь из локтевой вены/ Blood from the ulnar vein	До лечения/Before treatment		После лечения/After treatment	
	Скорость сдвига 220 об/сек/ Shear rat 220 rps	Скорость сдвига 20 об/сек/ Shear rat 20 rps	Скорость сдвига 220 об/сек/ Shear rat 220 rps	Скорость сдвига 20 об/сек/ Shear rat 20 rps
	На стороне операции/ On the side of surgery	1,95 ± 0,06	3,8 ± 1,1	1,71 ± 0,06 p<0,0001
На противоположной стороне/ On the opposite side	1,72 ± 0,07	3,15 ± 0,05	1,70 ± 0,02 p=0,8926	3,11 ± 0,07 p=0,4767

Примечание: p – значимость различий по сравнению с показателями до лечения.

Note: p – value is a significance of changes before treatment.

Таблица 4/Table 4

**Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов и РФМК в крови пациентов до и после
восстановительного лечения**

**Indices of spontaneous aggregation of platelets and soluble fibrin monomer complexes (SFMC) in the
blood of patients before and after rehabilitation treatment**

Показатели/ Parameters	До лечения		После лечения	
	63 пациента 1-й (n=26) и 2-й групп (n=37)/ 63 patients of groups I (n=26) and II (n=37)	Группа контроля (n=50)/ Control group (n=50)	Традиционное лечение, 1-я группа (n=26)/ Conventional treatment, Group I (n=26)	Традиционное лечение + НИЛИ, 2-я группа (n=37)/ Conventional treatment + LLLT, Group II (n=37)
Спонтанная агрегация тромбоцитов, отн.ед/ Spontaneous aggregation of platelets, units	1,51 ± 0,017*	1,04 ± 0,007*	1,07 ± 0,007**	1,055 ± 0,005**
РФМК мг/100мл/ SFMC mg/100ml	8,07 ± 0,27*	3,38 ± 0,05*	3,52 ± 0,12**	3,45 ± 0,05**

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями группы контроля (p<0,0001); ** – различия статистически значимы по сравнению с показателями до лечения (p<0,0001).

Notes: * – significant difference with the parameters of the control group (p<0.0001); ** – significant difference with the parameters before treatment (p<0.0001).

220 об/сек и 20 об/сек соответственно. При этом достоверность изменений была статистически значимой (p<0,0001). К моменту окончания лечения вязкость плазмы крови в сосудах противоположной стороны составила 1,70 ± 0,02 спз и 3,11 ± 0,07 спз при скорости сдвига 220 об/сек и 20 об/сек соответственно. Статистически значимой разницы не обнаружено (p=0,8926 и p=0,4767).

Изменения спонтанной агрегации тромбоцитов и РФМК изучены у 26 пациентов, получивших курс традиционного лечения, и у 37 пациентов, которым проведено лечение в комбинации с НИЛИ (табл. 4). Для сравнительной оценки реологических свойств крови до и после лечения использовали образцы крови 50 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, показатели спонтанной агрегации тромбоцитов (1,51 ± 0,017 относительных единиц) статистически достоверно (p<0,0001) превышают нормальные показатели крови здоровых доноров (1,04 ± 0,007). Показатели РФМК также были существенно выше аналогичных показателей у доноров контрольной группы.

Достоверность различий статистически значима (p<0,0001).

После лечения происходит значимое снижение агрегации тромбоцитов. Так, у пациентов 1-й группы, получивших курс традиционного лечения, показатель спонтанной агрегации тромбоцитов крови составил 1,07 ± 0,007 относительных единиц. Однако у пациентов 2-й группы, получивших традиционное лечение в комбинации с НИЛИ, этот показатель составил 1,055 ± 0,005 (p<0,0001). К окончанию лечения отмечена нормализация показателей РФМК в крови пациентов обеих групп (p<0,0001). Аналогичные нарушения гемодинамики и микроциркуляции отмечены у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу рака молочной железы и других злокачественных и неопухолевых заболеваний [4–13].

Заклучение

У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, отмечается ухудшение реологических свойств крови, проявляющееся повышением спонтанной агрегации тромбоцитов и появлением в

крови маркеров внутрисосудистого микротромбообразования, обуславливая нарушения микроциркуляции, что ухудшает трофику тканей и нарушает их функциональные способности. Применение НИЛИ способствует нормализации реологических свойств крови. Улучшение реологических свойств крови и других показателей системы гемостаза у пациентов, которые получали НИЛИ, наблюдается уже через 12–14 сут, при традиционном лечении – через 30 и более сут. При этом нормализация реологических свойств крови сохраняется на более длительный срок. Курс традиционного лечения способствует нормализации показателей системы гемостаза, однако дополнительное применение НИЛИ обеспечивает нормализацию системы гемостаза не только на стороне хирургического вмешательства, но и в системном кровотоке, что, в свою очередь, проявляется улучшением общего самочувствия и уменьшением отека мягких тканей в области операции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Болотин М.В., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Саприн О.А. Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи. 2016; 6(1): 28–32. [Bolotin M.V., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Saprina O.A. Transoral laser resections of oral cavity and oropharyngeal tumors. Head and neck tumors. 2016; 6(1): 28–32. (in Russian)].
2. Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Горчак Ю.Ю., Решетов Д.Н., Соколова О.Б., Фирсов К.А. Применение высокоэнергетического лазерного излучения для хирургического лечения больных раком языка и слизистой оболочки полости рта. Лазерная медицина. 2017; 21(1): 18–24. [Velsher L.Z., Stakhanov M.L., Gorchak U.U., Reshetov D.N., Sokolova O.B., Firsov K.A. High-level laser light applied in surgical treatment of patients with tongue and oral mucous cancer. Laser Medicine. 2017; 21(1): 17–24. (in Russian)].
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., 1999, 224 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Fundamentals of diagnostics of hemostasis disorders. Moscow, 1999. 224 p. (in Russian)].
4. Стаханов М.Л., Вельшер Л.З., Савин А.А. Восстановительная терапия больных после радикального лечения по поводу рака молочной железы. Вестник московского онкологического общества. 2006; 4: 3–4. [Stakhanov M.L., Vel'sher L.Z., Savin A.A. Rehabilitation therapy for patients after radical treatment for breast cancer. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2006; 4: 3–4. (in Russian)].
5. Москвин С.В., Хадартцев А.А. Лазерный свет – можно ли им навредить? (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2016; 23(3): 265–283. [Moskvin S.V., Khadartsev A.A. Laser light – it can harm them? (literature review). Journal of New Medical Technologies. 2016; 23(3): 265–283. (in Russian)].
6. Москвин С.В., Фёдорова Т.А., Фотеева Т.С. Плазмаферез и лазерное освещивание крови. Тверь, 2018. 416 с. [Moskvin S.V., Fedorova T.A., Foteeva T.S. Plasmapheresis and laser blood illumination. Tver, 2018. 416 p. (in Russian)].
7. Мусаев М.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с венозными язвами. Лазерная медицина. 2016; 20(2): 16–20. [Musaev M.M., Duvansky V.A. Low-level

laser light in the complex treatment of patients with venous ulcers at out-patient settings. Laser Medicine. 2016; 20(2): 16–20. (in Russian)].

8. Брук Т.М., Литвин Ф.Б., Молотков О.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на систему микроциркуляции у футболистов в зависимости от типа вегетативной регуляции сердечного ритма. Лазерная медицина. 2018; 22(3): 9–14. [Bruk T.M., Litvin F.B., Molotkov O.V. Effects of low-level laser irradiation at the microcirculation system in football players depending on the type of vegetative regulation of their heart rhythm. Laser Medicine. 2018; 22(3): 9–14. (in Russian)].

9. Чунихин А.А., Базикян Э.А., Иванов А.В., Шилов И.П. Лазерная терапия квазинепрерывным излучением 1265 нм в лечении болезней пародонта (экспериментальное исследование). Лазерная медицина. 2019; 23(2): 31–36. [Chunikhin A.A., Bazikyan E.A., Ivanov A.V., Shilov I.P. Laser therapy with 1265 nm quasi-continuous irradiation for treatment of periodontal diseases (an experimental trial). Laser Medicine. 2019; 23(2): 31–36. (in Russian)]. doi: 10.37895/2071-8004-2019-23-2-31-36.

10. Черемисина О.В., Вусик М.В., Солдатов А.Н., Рейнер И.В. Современные возможности эндоскопических лазерных технологий в клинической онкологии. Сибирский онкологический журнал, 2007; (4): 5–11. [Cheremisina O.V., Vusik M.V., Soldatov A.N., Reiner I.B. Endoscopic laser technologies in clinical oncology. Siberian Journal of Oncology. 2007; (4): 5–11. (in Russian)].

11. Kilik R., Lakyová L., Sabo J., Kruzliak P., Lacjaková K., Vasilenko T., Vidová M., Longauer F., Radoňák J. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and diabetic rats. Biomed Res Int. 2014; 2014: 269253. doi: 10.1155/2014/269253.

12. Beckmann K.H., Meyer-Hamme G., Schröder S. Low level laser therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a critical survey. Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014: 626127. doi: 10.1155/2014/626127.

13. Avci P., Gupta A., Sadasivam M., Vecchio D., Pam Z., Pam N., Hamblin M.R. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. Semin Cutan Med Surg. 2013 Mar; 32(1): 41–52.

Поступила/Received 29.10.2019

Принята в печать/Accepted 11.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горчак Юрий Юльевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: oncurolog05@mail.ru.

Стаханов Михаил Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, онколог-хирург консультативно-диагностического отделения, НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8439-8742. AuthorID (РИНЦ): 498356.

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

Фирсов Константин Андреевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2650-1001. AuthorID (РИНЦ): 866660.

Решетов Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID (РИНЦ): 105022.

Гайнединов Сергей Минулович, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги» (г. Москва, Россия).

Курнос Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий радиологическим отделением, НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги» (г. Москва, Россия).

Коробкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия).
Коробкова Любовь Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9233-4937. AuthorID (РИНЦ): 123528.

ВКЛАД АВТОРОВ

Горчак Юрий Юльевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка данных, составление черновика рукописи.

Стаханов Михаил Леонидович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Генс Гелена Петровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Фирсов Константин Андреевич: техническая работа, документооборот.

Решетов Дмитрий Николаевич: сбор и анализ материалы.

Гайнединов Сергей Минуллович: сбор и анализ материала.

Курнос Александр Александрович: сбор и анализ материала.

Коробкова Анна Юрьевна: техническая работа, документооборот.

Коробкова Любовь Ивановна: статистическая обработка данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE ATHORS

Yury Yu. Gorchak, MD, PhD, Assistant Professor of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: oncurolog05@mail.ru.

Mikhail L. Stakhanov, MD, PhD, Professor, N.A. Semashko Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railway Company (Moscow, Russia).

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

Konstantin A. Firsov, MD, PhD, Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Dmitry N. Reshetov, MD, PhD, Assistant Professor of Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Sergey M. Gainedinov, MD, Head of Ultrasound Department, N.A. Semashko Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railway Company (Moscow, Russia).

Alexandr A. Kurnosov, MD, PhD, Head of Radiology Department, N.A. Semashko Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railway Company (Moscow, Russia).

Anna Yu. Korobkova, MD, PhD, Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Lyubov I. Korobkova, MD, PhD, Assistant Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Yury Yu. Gorchak: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Mikhail L. Stakhanov: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Gelena P. Gens: study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Konstantin A. Firsov: technical editing, document flow.

Dmitry N. Reshetov: data collection, data analysis.

Sergey M. Gainedinov: data collection, data analysis.

Alexandr A. Kurnosov: data collection, data analysis.

Anna Yu. Korobkova: technical editing, document flow.

Lyubov I. Korobkova: statistical analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Красавина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Зангиева К.А. Возможности речевой реабилитации больных раком полости рта и ротоглотки после реконструктивно-пластических операций. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 35–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-35-43.

For citation: Krasavina E.A., Choynzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Zangieva K.A. Speech rehabilitation of patients with oral cavity and oropharyngeal cancers after reconstructive surgery. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 35–43. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-35-43.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕЧЕВОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Е.А. Красавина¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Д.Е. Кульбакин^{1,2}, Л.Н. Балацкая¹,
К.А. Зангиева²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: krasavinaea@mail2000.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

При оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки удаляются значительные объемы тканей, что сопровождается нарушением речевой функции. Применение реконструктивно-пластических методик для замещения возникших анатомических дефектов позволяет создать функциональную основу для восстановления речи. **Цель исследования** – сравнить эффективность и сроки восстановления речевой функции больных раком полости рта и ротоглотки после хирургического лечения с применением различных методик реконструктивно-пластических операций замещения послеоперационных дефектов полости рта и ротоглотки. **Материал и методы.** Проанализированы результаты речевой реабилитации 56 больных раком органов полости рта и ротоглотки II–IV стадии в возрасте от 26 до 70 лет, которым выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемиглоссэктомии или глоссэктомии с реконструктивно-пластическим компонентом на этапе комбинированного лечения. Реабилитационные мероприятия выполнялись по методике, разработанной в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ. Состояние речевой функции оценивалось до начала комбинированного лечения, до и после завершения речевой реабилитации. **Результаты.** После хирургического этапа комбинированного лечения у всех обследованных больных отмечаются нарушения речевой функции, их степень варьировала от искажения произносительной стороны речи до полного отсутствия речевого общения – у 5 (71,4) % и 4 (80 %) пациентов после глоссэктомии. Речевая реабилитация начиналась на 16–32-е сут после операции. На первых этапах целью упражнений являлось восстановление активности и координации работы мышц артикуляционного аппарата, речевого выдоха и реконструированного языка, далее приступали к коррекции звукопроизношения. Послеоперационная речевая реабилитация позволила улучшить состояние речевой функции в 100 % случаев (56 больных). Добиться полного восстановления речи удалось у 7 пациентов (12,5%), чаще всего в группе больных после гемиглоссэктомии с реконструкцией свободным ревааскуляризованным лоскутом. В группах больных после глоссэктомии амплитуда и координация движений, которых можно достичь с помощью выполнения артикуляционных упражнений для реконструированного языка, зависят от величины оставшейся части собственных тканей. **Заключение.** Лучшие показатели по всем исследуемым параметрам были получены в группе больных после гемиглоссэктомии с реконструкцией свободным ревааскуляризованным лоскутом. В группах больных после глоссэктомии исследуемые показатели не имели статистически значимых отличий.

Ключевые слова: рак органов полости рта и ротоглотки, нарушения речевой функции, речевая реабилитация, глоссэктомия, гемиглоссэктомия, реконструктивно-пластические операции.

SPEECH REHABILITATION OF PATIENTS WITH ORAL CAVITY AND OROPHARYNGEAL CANCERS AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY

E.A. Krasavina¹, E.L. Choynzonov^{1,2}, D.E. Kulbakin^{1,2}, L.N. Balatskaya¹, K.A. Zangieva²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: krasavinaea@mail2000.ru¹
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²
2, Moskovsky Trakt, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Oral cavity and oropharyngeal cancers usually require extensive surgeries accompanied by damages to anatomical structures and impaired speech function. The use of reconstructive-plastic techniques to replace defects after surgical resection allows the creation of a favorable functional basis for speech restoration. **The purpose of the study** was to compare the effectiveness and terms of speech restoration in patients with oral cavity and oropharyngeal cancers after surgical treatment using various reconstructive surgery techniques to restore postoperative defects. **Material and Methods.** Speech rehabilitation results were analyzed in 56 patients with stage II–IV oral cavity and oropharyngeal cancers. The age of the patients ranged from 26 to 70 years. The patients underwent either hemiglossectomy or glossectomy followed by reconstructive surgery. Postoperative speech rehabilitation was performed according to the technique developed in the Department of Head and Neck Tumors of the Cancer Research Institute. Speech function was assessed before starting treatment, at the beginning of treatment and after completion of speech rehabilitation. **Results.** After surgery, all patients demonstrated impaired speech function, ranging from distorted pronunciation to the complete absence of verbal communication for 5 (71.4%) and 4 (80%) patients from Ib and IIb respectively. Speech rehabilitation started 16 to 32 days after surgery. Restoration of the activity and coordination of the articulatory apparatus muscles, speech exhalation and reconstructed tongue was followed by a sound pronunciation. Postoperative speech rehabilitation allowed improvement of speech function in 100 % of cases (56 patients). A complete speech restoration was achieved for 7 patients (12.5%). The majority of these patients were from the group with hemiglossectomy. In the group of patients with glossectomy, the amplitude and coordination of movements, which could be achieved by performing articulation exercises for the reconstructed tongue, depended on the size of the remaining part of their own tissues. **Conclusion.** Good values of all studied parameters were observed in patients, who underwent hemiglossectomy followed by reconstruction with a free revascularized flap. No statistically significant differences between the studied parameters were found in patients, who underwent glossectomy. Speech restoration parameters were significantly better in the group of patients with hemiglossectomy and reconstruction with a free revascularized flap than in the group of patients with glossectomy).

Key words: oral cavity and oropharyngeal cancers, impaired speech function, speech rehabilitation, hemiglossectomy, glossectomy, reconstructive surgery.

Введение

Речь – высшая психическая функция, которая является основным средством выражения мысли, присуща только человеку [1]. Полноценное речевое функционирование является важным компонентом социального взаимодействия, обеспечивающим поддержание межличностных отношений, осуществление трудовой и социальной деятельности. Нарушения речевой функции у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу рака органов полости рта и ротоглотки, ведут к неполноценности одной из сфер социализации – общению. Это влечет за собой изменение, а в некоторых случаях полное отсутствие социального и культурного пространства, а также ставит

под угрозу возможность полноценного речевого общения и как следствие изменение трудового и социального статуса. Изменение связи с социумом психологически тяжело переживается пациентами и требует обязательной коррекции [2].

В России с 2008 по 2018 г. отмечалось увеличение заболеваемости раком полости рта и ротоглотки [3]. Большинству пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием показано комбинированное лечение, неотъемлемой частью которого остается радикальная операция. Следствием хирургического вмешательства являются тяжелые функциональные нарушения речи, дыхания, голосообразования, актов жевания и глотания пищи. Нарушения носят многоплановый,

устойчивый характер и поддаются лишь частичной коррекции [2, 4–6]. Нарушение речевой функции для большинства больных является тяжелой психологической травмой, которая ставит их перед необходимостью менять привычный образ жизни, порой профессию.

В настоящее время в мире разрабатываются оперативные вмешательства, объединяющие принципы радикальности онкологического лечения и реконструктивно-пластической хирургии. Внедрение микрососудистой техники с использованием различных донорских тканей позволяет одновременно заместить возникающие дефекты и открывает дополнительные возможности для функциональной реабилитации пациентов после обширной операции [7–9]. Эффективность лечения данной патологии должна оцениваться не только по непосредственным и отдаленным результатам, но и по функциональным показателям, характеризующим качество жизни. Залогом успешной послеоперационной речевой реабилитации больных раком полости рта и ротоглотки является продуманный план оперативного вмешательства с использованием оптимальных реконструктивно-пластических методик, учитывающих распространенность опухолевого процесса и индивидуальные особенности пациента [9, 10].

Целью исследования является сравнение эффективности и сроков восстановления речевой функции больных раком полости рта и ротоглотки после хирургического лечения с применением различных методик реконструктивно-пластических операций для возмещения послеоперационных дефектов полости рта и ротоглотки.

Материал и методы

В исследование включены 56 больных раком органов полости рта и ротоглотки II–IV стадии, которые получали комбинированное лечение и речевую реабилитацию в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2019 г. Мужчин – 30 (53,6%), женщин – 26 (46,4%), возраст варьировал от 26 до 70 лет, 43 (76,8%) пациента были в возрасте до 60 лет. Согласно международной классификации TNM 8-го пересмотра, по распространенности опухолевого процесса больные разделились следующим образом: T1 – 2 (3,6%), T2 – 32 (57,1%), T3 – 18 (32,1%), T4 – 4 (7,2%), N1 – 13 (23,2%), N2 – 5 (8,9%).

Больным раком органов полости рта и ротоглотки II–IV стадии показано комбинированное лечение, сочетающее хирургическое вмешательство и лучевую терапию в различной последовательности. Соотношение больных в сравниваемых группах с пред- и послеоперационной лучевой терапией не имело статистически значимых отличий.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись следующие объемы резекции: гемиглоссэктомия (ГГЭ) или глоссэктомия (ГЭ).

Объем гемиглоссэктомии включал резекцию ½ подвижной части языка без корня с резекцией мышц дна полости рта, подъязычной слюнной железы на стороне поражения. Объем глоссэктомии включал полное удаление подвижной части языка без корня с резекцией мышц дна полости рта и подъязычной слюнной железы с одной или двух сторон. В 8 (14,3%) случаях при тесном прилегании и распространении опухоли на слизистую альвеолярного отростка нижней челюсти выполнялась горизонтально-плоскостная резекция нижней челюсти с сохранением ее непрерывности. Всем больным, включенным в исследование, временно с операцией на полости рта выполнялась лимфодиссекция шеи с одной – 30 (53,6%) или с двух – 26 (46,4%) сторон.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа реконструкции языка и полости рта. В первую группу вошло 36 (64,3%) больных, которым реконструкция языка была выполнена при помощи ротированных лоскутов. В данной группе больные были разделены на две подгруппы в зависимости от объема резекции: Ia (гемиглоссэктомия) – 29 (51,8%) и Ib (глоссэктомия) – 7 (12,5%). Для реконструкции языка при выполнении гемиглоссэктомии использовался подбородочный лоскут, при глоссэктомии – пекторальный лоскут.

Во вторую группу вошло 20 (35,7%) больных, которым реконструкция языка выполнена при помощи свободных ревазуляризованных лоскутов. В данной группе больные были также разделены на две подгруппы в зависимости от объема резекции: IIa (гемиглоссэктомия) – 15 (26,6%) и IIb (глоссэктомия) – 5 (8,9%). Для реконструкции языка при выполнении гемиглоссэктомии использовался лучевой лоскут – в 1 (1,79%), медиальный суральный перфорантный лоскут – в 5 (8,9%), кожно-фасциальный переднебоковой лоскут бедра – в 9 (16,1%) случаях. Для реконструкции языка после глоссэктомии использовался кожно-мышечный переднебоковой лоскут бедра у 5 (8,9%) больных.

Восстановление речевой функции пациентов после реконструктивно-пластических операций органов полости рта и ротоглотки проводилось по методике, разработанной в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ, которая включала в себя пять этапов:

- 1) рациональная психотерапия;
- 2) дыхательные упражнения;
- 3) артикуляционная гимнастика для мышц щек, губ;
- 4) артикуляционная гимнастика для языка;
- 5) коррекция нарушений звукопроизношения.

Противопоказаниями для проведения речевой реабилитации являлись: прогрессирование опухолевого процесса, оро-фарингостома, фарингосвищи, диастаз швов, некроз лоскута, остеомиелит,

психические заболевания с расстройствами поведения.

Обследование состояния речевой функции начинали с оценки положения органов, участвующих в артикуляции, в покое и в динамике. При этом фиксировалась общая подвижность мышц губ, щек и язычной мускулатуры в спонтанной речи. Состояние произносительной стороны речи пациентов включало оценку интонации, силы голоса, темпа произнесения элементов речи, наличие интонационного рисунка, нарушение звукопроизношения, а также болевых ощущений и субъективных трудностей, возникающих при речевом общении. Уровень качества речи определялся на основе субъективного метода восприятия устной речи (оценка логопеда). Речевой материал включал все фонемы русского языка, стоящие в различных позициях, и большое количество сонорных звуков для оценки назальности речи. Он содержал как текст со смысловой нагрузкой, так и отдельные слова, слоги и бессмысленный набор звуков.

Тестирование проводилось до начала комбинированного лечения, до и после окончания речевой реабилитации. Результаты оценивались по 11 критериям с использованием бинарной шкалы с вариантами ответа «да» (наличие нарушений) и «нет» (отсутствие нарушений).

К речевой реабилитации приступали на 16–32-е сут после операции (Ia подгруппа – $Me=16,8$; Ib подгруппа – $Me=18,4$; IIa подгруппа – $Me=21,6$; IIb подгруппа – $Me=23,2$) только при условии полного заживления послеоперационной раны и удаления носопищеводного зонда. При этом во всех случаях производился совместный осмотр пациента хирургом-онкологом и логопедом.

На первом занятии логопед проводит обследование речевой функции и опрашивает пациентов о наличии трудностей при жевании и глотании пищи для того, чтобы оценить объем и степень возникших в результате хирургического лечения нарушений.

При планировании логопедических занятий принимали во внимание индивидуальные особенности пациента, его общее состояние, мотивацию к восстановлению нарушенных функций. Реабилитационная программа являлась индивидуальной. Динамику процесса реабилитации оценивали каждый раз во время ее проведения. Занятия проводили перед большим зеркалом, чтобы пациент видел и себя, и логопеда. Начинали с 3–4 упражнений на каждую группу мышц, ежедневно проверяли правильность выполнения и добавляли следующие упражнения, при необходимости корректировали нагрузку. Для каждого пациента подбирали индивидуальный набор упражнений, основанный на возникших нарушениях, общем состоянии, объеме оперативного вмешательства и возможности выполнения упражнений. По мере улучшения состояния пациента количество упражнений и

нагрузка возрастали. Для нормализации речевого выдоха проводилась дыхательная гимнастика. Затем приступали к выполнению артикуляционной гимнастики для мимической мускулатуры, губ и артикуляционной гимнастики для реконструированного языка. Поскольку приходилось работать с пациентами разного возраста, при осмотре артикуляционного аппарата обращалось внимание не только на состояние органов артикуляции, но и на наличие зубных протезов. Как правило, больные в послеоперационном периоде зубными протезами не пользовались, что следует учитывать при коррекции звукопроизношения.

В тех случаях, когда логовосстановительное лечение проводилось в процессе послеоперационной лучевой терапии, оно строго дозировалось в зависимости от состояния пациента и носило щадящий характер. При появлении лучевых реакций, которые выражались лучевыми эпителиитами, гиперемией кожных покровов, отеками органов артикуляции, логопедические занятия прекращались до купирования лучевых реакций.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью пакета программ «STATISTICA 9.0» с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых переменных. На основании критерия t по таблице Стьюдента определялась вероятность различия (p). Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Использовались медианные оценки (Me) двух случайных величин: «количество дней от хирургического вмешательства до начала речевой реабилитации» и «количество дней от начала речевой реабилитации до начала коррекции звукопроизношения» для каждой группы пациентов. Медиана временной выборки использована как альтернатива средней арифметической, так как она устойчива к аномальным отклонениям (выбросам).

Количественная оценка исследуемых явлений в ряде случаев представлена в виде относительной величины (%).

Результаты и обсуждение

После поступления больного в стационар и проведения комплексного обследования со стадированием опухолевого процесса по Международной классификации TNM 8-го пересмотра для определения оптимальной тактики в лечении логопед проводила первичный осмотр с целью оценки речевой функции. На больного заводилась логопедическая карта, в которой фиксировались все имеющиеся нарушения.

На дооперационном этапе все пациенты общались звучной речью, изменения речевой функции носят деликатный не ярко выраженный характер. У 44 (78,6 %) пациентов экспрессивная речь на слух была абсолютно сохранна (звукопроизношение четкое, речь плавная, эмоционально окрашенная).

У 12 (21,4 %) больных отмечались общая невнятность и замедление темпа речи, пациенты объясняли это дискомфортом в полости рта, возникающим во время речевого акта, и связывали его с наличием опухолевого процесса. На болевые ощущения в полости рта при речевом общении предъявляли жалобы пациенты во всех группах, чаще всего это явление наблюдалось в Ib подгруппе – у 3 (42,8 %) больных. Субъективные трудности при речевом общении больные объясняли неприятными ощущениями («как будто что-то мешает», «плохо двигается язык»). Во всех группах были пациенты, с которыми беседа и обследование речи проводили в 2 этапа из-за болевых ощущений в области злокачественного новообразования: в Ia подгруппе – в 2 (6,8 %), в Ib подгруппе – в 1 (14,3 %), в Pa подгруппе – в 1 (6,7 %), в Pb подгруппе – в 1 (20 %) наблюдении (таблица).

Во время первого осмотра необходимо было оценить, имеются ли у пациента нарушения звукопроизношения, это важно для понимания, произношение каких звуков и в каком объеме пострадает после операции, а какие звуки произносились пациентом исходно неверно, чтобы в дальнейшем не корректировать звуки, дефектно произносимые в течение жизни. Из общего числа больных у 6 (10,7 %) пациентов отмечалось нарушение звукопроизношения. Ротацизм (различные дефекты произношения звука [р]): звук [p] горловой – у 4 (7,1 %), звук [pʲ] горловой – у 2 (3,6%), звук [pʲ] – «одноударный» – у 1 (1,8 %) пациента. Сигматизм (расстройство речи, заключающееся в неправильном произношении шипящих и свистящих звуков) наблюдался в 3 (5,4 %) случаях, ламбдацизм (дефекты произношения звука [л]) – в 2 (3,6 %).

Пациенты предъявляли жалобы на трудности при речевом общении, которые проявлялись в невозможности длительного речевого контакта в Ia подгруппе – в 12 (41,2 %), в Ib подгруппе – в 2 (28,6 %), во Pa подгруппе – в 4 (26,6 %), во Pb подгруппе – в 2 (40 %) случаях; замедление темпа речи из-за дискомфорта в области опухоли – в 6 (20,4%), 2 (28,6 %), 2 (13,3 %) и 2 (40 %) наблюдениях соответственно. Никто из опрошенных пациентов не предъявлял жалобы на то, что их речь плохо понимают окружающие.

В послеоперационном периоде отмечалось сложное по структуре нарушение речи, характеризующееся не только расстройством звукопроизношения, но и просодии (темпа, плавности, громкости речи, высоты и тембра голоса, акцентуации и мелодики), которые нередко сочетались с нарушениями глотания и жевания пищи. Степень нарушений устной речи была различной – от искажения произносительной стороны речи до полного отсутствия речевого общения. В Ia подгруппе – 11 (37,4 %), в Ib подгруппе – 5 (71,5 %), во Pa подгруппе – 6 (40,2 %), во Pb подгруппе – 4 (80 %)

пациента на момент осмотра общались с помощью письма, большинство из них составляли Ib и Pb подгруппы (таблица), в которых объем операции предусматривал тотальное или субтотальное удаление языка.

При осмотре органов артикуляции резкое ограничение подвижности культи языка вправо-влево, вверх-вниз, вперед-назад отмечалось у 56 (100 %) пациентов. В начале речевой реабилитации язык был полностью неподвижен у 3 (42,9 %) пациентов из Ib подгруппы и у 4 (80 %) – из Pb подгруппы. Асимметрия мышц губ и щек наблюдалась у большинства пациентов во всех группах, во Pb подгруппе она зафиксирована в 100 % (n=5) случаев.

Таким образом, у пациентов после хирургического лечения рака полости рта и ротоглотки нарушение произносительной стороны речи происходило в условиях хорошего понимания речи окружающих, сохранности системы фонем, словаря, лексико-грамматического строя, внутренней речи и мышления. Нарушения экспрессивной речи проявлялись в невнятности, монотонности, бедности интонационного рисунка. Отмечалось нарушение произношения всех групп согласных звуков. Выпадение из речи переднеязычных зубных смычно-проходных согласных [л; ль], переднеязычных небно-зубных дрожащих [р; рь]. Еще одной особенностью взрослых пациентов являлось то, что нарушения речи органического генеза, как правило, отражались на их характере, поведении и личности.

Результаты исследования представили качественное улучшение по всем показателям во всех исследуемых группах. Положительная динамика восстановления речевой функции наблюдалась в 56 (100 %) случаях (таблица).

Вследствие выполнения комплекса упражнений артикуляционной гимнастики отмечалось улучшение подвижности, нормализация тонуса мимических мышц и уменьшение асимметрии лица во всех исследуемых группах. Лучший показатель достигнут у больных Pa подгруппы, у которых данные проявления (асимметрия мимической мускулатуры) уменьшилась с 80 % до 40 %. В Ib и Pb подгруппах у больных после глоссэктомии асимметрию мимической мускулатуры не удалось скорректировать в 57,1 % (n=4) и в 60 % (n=3) соответственно, различия статистически не значимы.

Одной из основных задач речевой реабилитации являлось улучшение подвижности реконструированного языка за счет увеличения амплитуды направленных движений. Лучшего результата по преодолению ограничения подвижности удалось достичь во Pa группе, в которой лишь у 1 (6,7 %) больного движения реконструированного языка сохранили ограничения вверх. Видимо, по этой причине в данной подгруппе больных после гемиглоссэктомии с реконструкцией свободным ревазуляризованным лоскутом отме-

Нарушения речи больных раком органов полости рта и ротоглотки на этапах комбинированного лечения и речевой реабилитации

Speech disorders in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer before and after treatment and speech rehabilitation

Критерии/Criteria		Реконструкция ротированным лоскутом/ Reconstruction with a rotated flap		Реконструкция свободным ре-васкуляризированным лоскутом/ Reconstruction with a free revascularized flap	
		Группа Ia (ГГЭ, n=29)/ Group Ia (HGE, n=29)	Группа Ib (ГЭ, n=7)/ Group Ib (GE, n=7)	Группа IIa (ГГЭ, n=15)/ Group IIa (HGE, n=15)	Группа IIб (ГГЭ, n=5)/ Group IIb (GE, n=5)
Асимметрия мимической мускулатуры (мышц губ и щек)/ Asymmetry of facial muscles (muscles of the lips and cheeks)	До лечения/ Before treatment	–	–	1 (6,7 %)	–
	До реабилитации/ Before rehabilitation	22 (75,9 %)	6 (85,7 %)	12 (80 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	15 (51,7 %)	4 (57,1 %)	6 (40 %)	3 (60 %)
Ограничение подвижности реконструированного языка/ Restriction of the mobility of the reconstructed tongue	До лечения/ Before treatment	6 (20,7 %)	2 (28,6 %)	3 (20 %)	2 (40 %)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	29 (100 %)	7 (100 %)	15 (100 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	3 (10,3 %)	3 (42,9 %)	3 (20 %)	2 (40 %)
Полная неподвижность реконструированного языка/ Complete immobility of the reconstructed tongue	До лечения/ Before treatment	–	–	–	–
	До реабилитации/ Before rehabilitation	–	3 (42,9 %)	–	2 (40 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	–	–	–	–
Норма речи/ Norm of speech	До лечения/ Before treatment	25 (86,2 %)	5 (71,4 %)	12 (80 %)	3 (60 %)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	–	–	–	–
	После реабилитации/ After rehabilitation	4 (13,8 %)	–	3 (20 %)	–
Замена, искажение или полное отсутствие звуков речи/ Replacement, distortion or complete absence of speech sounds	До лечения/ Before treatment	4 (13,8 %)	2 (28,6 %)	3 (20 %)	2 (40 %)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	29 (100 %)	7 (100 %)	15 (100 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	25 (86,3 %)	7 (100 %)	12 (80 %)	5 (100 %)
Снижение темпа речи/ Decreased speech tempo	До лечения/ Before treatment	4 (13,8 %)	2 (28,6 %)	3 (20 %)	3 (60 %)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	29 (100 %)	7 (100 %)	15 (100 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	10 (34,5 %)	3 (42,9 %)	4 (26,6 %)	2 (40 %)
Бедность интонирования речи/ Poor intonation of speech	До лечения/ Before treatment	–	–	–	–
	До реабилитации/ Before rehabilitation	29 (100 %)	7 (100 %)	15 (100 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	–	2 (28,6 %)	3 (20 %)	3 (60 %)

Окончание таблицы/End of Table

Болевые ощущения в полости рта при речевом общении/ Pain in the oral cavity during speech communication	До лечения/ Before treatment	6 (20,7 %)	3 (42,9 %)	4 (26,6 %)	2 (40%)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	15 (51,7 %)	3 (42,9 %)	3 (20 %)	1 (20 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	6 (20,7 %)	1 (14,3 %)	1 (6,7 %)	–
Субъективные трудности в речевом общении/ Subjective difficulties in speech communication	До лечения/ Before treatment	12 (41,2 %)	2 (28,6 %)	4 (26,6 %)	2 (40 %)
	До реабилитации/ Before rehabilitation	29 (100 %)	7 (100 %)	15 (100 %)	5 (100 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	7 (24,1 %)	3 (42,9 %)	4 (26,6 %)	2 (40 %)
Общение с помощью письма/ Communication by letter	До лечения/ Before treatment	–	–	–	–
	До реабилитации/ Before rehabilitation	12 (41,4 %)	5 (71,4 %)	8 (53,3 %)	4 (80 %)
	После реабилитации/ After rehabilitation	–	–	–	–

чается наименьший показатель снижения темпа речи – 26,6 %.

После окончания логопедических занятий не было ни одного пациента, у которого язык остался полностью неподвижен. Можно предположить, что у больных после глоссэктомии (Iб и IIб подгруппы) подвижность реконструированного языка зависит от величины оставшейся части собственных тканей – чем больше собственных тканей было сохранено при операции, тем большей амплитуды движений можно добиться с помощью артикуляционных упражнений.

Характерной особенностью послеоперационных нарушений у данной категории являлись дискоординационные расстройства, которые выражались в нарушении точности и соразмерности артикуляционных движений. Особенно сложно было восстановить точные дифференцированные движения у больных после глоссэктомии (Iб и IIб подгруппы), что препятствовало достижению нормальной артикуляции. В этих когортах вследствие большого объема хирургического вмешательства наблюдалось и нарушение произношения гласных звуков, которые становятся малоразборчивыми из-за избыточной «зашумленности» (присутствие посторонних, не свойственных произнесению фонемы призывков) и недостаточной акустической противопоставленности. Важно было выработать артикуляционный уклад, позволяющий приблизить произнесение звуков речи к акустической полноценности (норме). После улучшения подвижности и координации реконструированного языка, мимической мускулатуры и направленной воздушной струи приступали к этапу коррекции звукопроизношения. Начинали с поиска речевого уклада органов артикуляции, необходимого для произнесения определенного звука. Последовательность коррекции звуков определялась

индивидуально для каждого больного и осуществлялась согласно принятым в логопедии нормам: постановка изолированного звука; автоматизация в слогах, словах, предложениях; ввод звука в повседневную речь.

Анализ сроков начала коррекции звукопроизношения показал, что функциональная основа органов артикуляции для постановки звуков раньше всего была готова во IIа подгруппе ($Me=4,6$ сут от начала логопедических занятий). В остальных подгруппах это происходило значительно позже: в Ia подгруппе – $Me=6,3$ сут, в Iб подгруппе – $Me=8,1$, во IIб подгруппе – $Me=8,4$. По нашему мнению, это свидетельствует о том, что сроки восстановления подвижности и координации органов артикуляции зависят как от объема выполненной операции, так и от способа хирургической реконструкции образовавшегося дефекта. У больных (подгруппа IIа), которым реконструкция языка выполнялась с использованием свободных реvascularизированных лоскутов, удалось в более короткие сроки реализовать эффект логовосстановительной терапии.

В целом, в результате реабилитационных мероприятий у 7 пациентов удалось полностью восстановить речь. Самый высокий показатель был получен в подгруппе IIа – полный эффект по восстановлению речи достигнут у 3 (20 %) больных.

Заключение

Таким образом, больным раком полости рта и ротоглотки после хирургического лечения необходимо проведение речевой реабилитации в раннем послеоперационном периоде для улучшения состояния речевой функции. Проведение логовосстановительной терапии с учетом общего самочувствия больного, объема хирургического вмешательства и способа реконструктивно-пластического за-

Чойнзонов Евгений Лхаматцуренович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кульбакин Денис Евгеньевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Балацкая Лидия Николаевна: анализ научной работы.

Зангиева Карина Анатольевна: статистическая обработка данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Krasavina, PhD, Speech Therapist, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

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

Denis E. Kulbakin, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-1151-2012. ORCID: 0000-0003-3089-5047. Author ID (Scopus): 55534205500.

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

Karina A. Zangieva, Student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3923-8337.

ABOUT THE AUTHORS

Elena A. Krasavina: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Evgeny L. Choynzonov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Denis E. Kulbakin: study conception, study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Lidija N. Balatskaya: study analysis.

Karina A. Zangieva: statistical analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Демидова А.А., Новикова И.А. Индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования рака пищевода после хирургического лечения. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 44–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-44-50.

For citation: Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Bazaev A.L., Demidova A.A., Novikova I.A. Individual prognostic algorithm for estimating the risk of esophageal cancer progression after surgical treatment. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 44–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-44-50.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

О.И. Кит¹, Е.Ю. Златник¹, А.Л. Базаев¹, А.А. Демидова², И.А. Новикова¹

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия¹

Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-я линия, 63. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, iftrnioi@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Ростов-на-Дону, Россия²

Россия, г. Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29²

Аннотация

Разработка лабораторных критериев прогнозирования течения рака пищевода (РП) является актуальной задачей современной онкологии в связи с необходимостью обеспечения персонализированного подхода к его лечению. Поскольку роль лимфоцитарной инфильтрации в течении и прогнозе РП остается дискуссионной, **целью исследования** явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании изучения показателей его лимфоцитарного микроокружения. **Материал и методы.** У 40 больных РП во время операции брали фрагмент опухоли, который гомогенизировали и методом проточной цитофлуориметрии определяли субпопуляции лимфоцитов (Т-В-NK, Т-reg). Прогностический алгоритм расчета риска прогрессирования РП в течение 3 лет после операции был разработан методом дискриминантного анализа с вычислением трех функций – F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , соответствующих заключениям об отсутствии риска прогрессирования РП в течение 3 лет (F_0); о высоком риске прогрессирования в течение 6–12 мес (F_{6-12}); о высоком риске прогрессирования заболевания в течение 12–24 мес (F_{12-24}) после операции. **Результаты.** Показано, что наибольшей дискриминантной мощностью, позволяющей считать различия статистически значимыми, обладают только два показателя: количество CD3+CD4+ и Т-reg клеток в опухоли. При разделении больных РП в зависимости от сроков прогнозируемого прогрессирования заболевания были рассчитаны коэффициенты и определены математические выражения для трех дискриминантных функций (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}), организованные в модель. Коэффициент F, рассчитанный для каждого больного и представленный в разработанном нами индивидуальном автоматизированном окне в программе Excel, позволил прогнозировать риск прогрессирования рака пищевода через 6–12, 12–24 мес после операции или судить об отсутствии прогрессирования в течение 3 лет после операции. **Заключение.** В прогрессировании РП после операции, вероятно, играет роль лимфоцитарное микроокружение, а именно субпопуляции CD3+CD4+ и Т-reg клеток, определение и включение которых в прогностический алгоритм может стать важной частью персонализированного подхода при лечении больных раком пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, прогнозирование, лимфоциты опухоли, дискриминантный анализ.

INDIVIDUAL PROGNOSTIC ALGORITHM FOR ESTIMATING THE RISK OF ESOPHAGEAL CANCER PROGRESSION AFTER SURGICAL TREATMENT

O.I. Kit¹, E.Yu. Zlatnik¹, A.L. Bazaev¹, A.A. Demidova², I.A. Novikova¹

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia¹
63, 14 Liniya Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: elena-zlatnik@mail.ru, ifrnioi@yandex.ru¹
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²
29, Nahichevsky av., 344022, Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

The development of laboratory criteria for predicting esophageal cancer (EC) prognosis is of great importance due to the need to achieve personalized approach to cancer treatment. Since the role of lymphocytic infiltration in EC remains controversial, our goal was to develop a prognostic algorithm for estimating the risk of esophageal squamous cell carcinoma progression, considering its lymphocytic microenvironment. **Material and Methods.** Tumor tissues were obtained from 40 EC patients during surgery; the tissues were homogenized, and lymphocyte subsets (T-B-NK, T-reg) were determined by flow cytometry. A prognostic algorithm for calculating the risk of EC progression within 3 years was developed using discriminant analysis with the calculation of the three F functions: F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , corresponding to the absence of the risk of EC progression during 3 years (F_0); a high risk of EC progression during 6–12 months (F_{6-12}); a high risk of EC progression during 12–24 months (F_{12-24}) after surgery. **Results.** Only two factors showed the highest discriminant power, allowing us to consider the differences as statistically significant – CD3+CD4+ and T-reg cells in tumors. When dividing EC patients into groups based on the prediction of time to disease progression, coefficients were calculated and mathematical functions were determined for three discriminant functions (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}) organized into a model. The F coefficient calculated for each patient allowed us to predict the risk of EC progression 6–12 and 12–24 months after surgery or the absence of disease progression within 3 years after surgery. **Conclusions.** The development of EC progression after surgery is apparently influenced by the lymphocytic microenvironment, predominantly by CD3+CD4+ and T-regs; their determination and inclusion in the prognostic algorithm can be important for personalized approach to the treatment of EC patients.

Key words: esophageal cancer, prognosis, tumor lymphocytes, discriminant analysis.

Введение

В связи с тяжелым течением плоскоклеточного рака пищевода (РП), его склонностью к быстрому прогрессированию после хирургического лечения и слабой чувствительностью к химиолучевой терапии проблема индивидуального прогнозирования течения РП с использованием различных клинических и лабораторных критериев является актуальной. Если среди клинических параметров прогностическое значение имеет, прежде всего, распространенность процесса, в частности вовлечение в него лимфоузлов, то из лабораторных даже такие очевидные характеристики, как пролиферативная активность опухоли, не всегда находят подтверждение, а некоторые из иммуногистохимических показателей опухоли получают в литературе противоположные трактовки [1, 2]. Прогноз онкологических заболеваний, как и возможность применения иммунотерапии в комплексном лечении, во многом зависит от состояния локального иммунитета [3, 4]. Значение присутствия клеток иммунной системы в микроокружении опухоли при клинически манифестированных онкологических заболеваниях может быть двояким в свете представлений об иммуноредактировании опухоли,

согласно которым лимфоциты могут проявлять иммуносупрессивное или ростостимулирующее действие [5, 6].

Немногочисленность и неполнота данных литературы об иммунологическом микроокружении РП побуждают к дальнейшим исследованиям в этой области. Ранее отмеченная негативная роль высоких концентраций ИЛ-6 в крови больных РП позволяет рассматривать этот показатель в качестве онкомаркера, имеющего преимущество перед антигеном плоскоклеточного рака (SCCA) и раково-эмбриональным антигеном (СЕА) [7, 8].

При ИГХ-исследовании состава внутриопухолевых лимфоцитов U. Zingg et al. [7] не обнаружили различий по содержанию CD3+, CD8+ и FoxP3+ при различном клиническом течении РП. Напротив, нами было показано прогностическое значение соотношения уровней T-reg клеток (CD3+CD25+CD127dim) и CD8+ T-лимфоцитов в ткани линии резекции и опухоли, причем повышение первого наблюдалось у больных с коротким, а повышение второго – с длительным периодом до прогрессирования у больных РП [9]. В настоящее время математическое моделирование различных медико-биологических процессов, в том числе и

Распределение больных РП (n=40) по клиническим характеристикам
Distribution of patients with esophageal cancer by clinical characteristics

Возраст/Age		Пол/Gender		Стадия/Stage			G		
Мин/ Min	Макс/ Max	Муж/ Male	Жен/ Female	I	II	III	1	2	3
33	76	28 (70 %)	12 (30 %)	10 (25 %)	15 (37,5 %)	15 (37,5 %)	5 (12,5 %)	20 (50 %)	15 (37,5 %)

риска прогрессирования злокачественных опухолей, привлекает внимание исследователей, однако в литературе мы не встретили подобного подхода к прогнозированию РП.

Целью исследования явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании изучения показателей его лимфоцитарного микроокружения.

Материал и методы

В работу включены данные, полученные в ходе клинко-лабораторного исследования 40 больных раком пищевода (табл. 1), которые получали хирургическое лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте. Всем больным была выполнена операция Льюиса, дополненная стандартной двухзональной лимфодиссекцией. Специальной (системной и локальной) противоопухолевой терапии не проводилось. Больных наблюдали в течение 3 лет после операции, отмечали время развития прогрессирования заболевания.

При проведении операции брали образцы ткани опухоли размером 0,5×1,0 см, гомогенизировали с помощью Medimachine 30–60 сек. Полученные гомогенаты центрифугировали 4 мин при 1500 об/мин. В осадке определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoII (BD): T(CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+), B(CD19+), NK (CD16+CD56+), T-регуляторные (Treg, CD4+CD25+CD127dim) клетки с соответствующими панелями антител. Результаты определения T, B, NK-клеток выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, T regs – в процентах от CD3+CD4+ клеток.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0 (StatSoft, США). Прогностический алгоритм расчета риска прогрессирования РП был разработан методом дискриминантного анализа с определением линейных уравнений функций классификации после создания матрицы факторной структуры [10]. Для оценки результатов хирургического лечения РП в течение 3 лет после операции использовались разработанные нами уравнения трех функций – F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} , при этом F_0 соответствует заключению об отсутствии риска прогрессирования в течение 3 лет; F_{6-12} – заключению о высоком

риске прогрессирования заболевания в течение 6–12 мес; F_{12-24} – заключению о высоком риске прогрессирования заболевания в течение 12–24 мес после операции.

Результаты и обсуждение

На первом этапе путем пошагового включения различных показателей в модель были выбраны два параметра с наибольшей и статистически значимой дискриминантной мощностью. Ими оказались процентное содержание CD3+CD4+ и T-reg в ткани опухоли; дискриминантная мощность остальных исследованных показателей не была статистически значимой.

При разделении больных РП в зависимости от сроков прогнозируемого прогрессирования заболевания были рассчитаны коэффициенты и определены математические выражения для трех дискриминантных функций (F_0 , F_{6-12} , F_{12-24}), организованные в модель. Все показатели, включенные в модель, имели высокое значение F-статистики (F-remove). Соответствующий каждому показателю F-статистики уровень значимости p имел высокую доверительную значимость ($p < 0,05$) (табл. 2).

При использовании модели для определения сроков прогрессирования индивидуальные значения иммунологических показателей больного вносили в каждое из трех уравнений для функций F_0 , F_{6-12} , F_{12-24} и рассчитывали 3 значения F:

$$F_0 = 0,39 \times X1 + 0,0095 \times X2 - 9,86;$$

$$F_{6-12} = 0,24 \times X1 + 0,12 \times X2 - 6,7;$$

$$F_{12-24} = 0,39 \times X1 + 0,066 \times X2 - 11,57,$$

где X1 – % CD3+CD4+, X2 – % T-reg.

В общем для модели значение F-статистики составило 3,88, статистическая значимость была высокой ($p = 0,034$).

Таблица 2/Table 2

Параметры дискриминантной мощности показателей клеточного иммунитета, включенных в модель

The parameters of the discriminant power of cellular immunity indices included in the model

Показатели/ Parameters	F-remove	p
CD3+CD4+	5,397402	0,012
T-reg	3,811463	0,048

Таблица 3/Table 3

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больного П.
Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient P.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	23,5	0,39	0,24	0,39	9,17	5,64	9,17
T-reg	24,6	0,0095	0,12	0,066	0,23	2,95	1,62
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					-0,46	1,89	-0,78

Таблица 4/Table 4

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больной М.
Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient M.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	54,8	0,39	0,24	0,39	21,37	13,15	21,37
T-reg	39,1	0,0095	0,12	0,066	0,37	4,69	2,58
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					11,88	11,14	12,38

Для автоматизации расчетов по модели на основе табличного процессора Microsoft Excel был создан файл с встроенными математическими функциями. Индивидуальные показатели больных вносили в маркированную область. Остальные графы содержали коэффициенты для расчета функций F (табл. 3–5). При сравнении полученных значений трех классификационных функций делали выбор в пользу той функции и заключения, при которой полученный F имеет максимальное значение, т.е. дискриминантная мощность является наиболее высокой.

Клинические примеры использования разработанного алгоритма

Клинический пример 1

Пациент П., 50 лет. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода ШВ стадии (T3N2M0), 14.09.15 выполнена операция в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. Используя иммунологические параметры больного в каждом из 3 уравнений, при расчете с помощью автоматизированного окна установлено, что $F_0 = 0,39 \times 23,5 + 0,0095 \times 24,6 - 9,86 = -0,46$; $F_{6-12} = 0,24 \times 23,5 + 0,12 \times 24,6 - 6,7 = 1,89$; $F_{12-24} = 0,39 \times 23,5 + 0,066 \times 24,6 - 11,57 = -0,78$ (табл. 3). Полученные данные позволяли сделать заключение о высоком риске прогрессирования РП в сроки 6–12 мес после операции на основании выбора наибольшего значения ($F_{6-12} = 1,89$). Действительно, при СРКТ-контроле (13.05.16) выявлено

метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, гидроторакс справа. Бессобытийный период составил 8 мес.

Клинический пример 2

Пациентка М., 57 лет. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода II стадии (T2N0M0), 20.08.15 оперирована в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. При использовании аналогичного алгоритма получено, что $F_0 = 0,39 \times 54,8 + 0,0095 \times 39,1 - 9,86 = 11,88$; $F_{6-12} = 0,24 \times 54,8 + 0,12 \times 39,1 - 6,7 = 11,14$; $F_{12-24} = 0,39 \times 54,8 + 0,066 \times 39,1 - 11,57 = 12,38$ (табл. 4). Полученные расчетом данные позволяли предположить высокий риск прогрессирования рака пищевода в сроки 12–24 мес после хирургического лечения (максимальный $F_{12-24} = 12,38$). В июле 2017 г. при СРКТ выявлено метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, легких. Бессобытийный период составил 22 мес.

Клинический пример 3

Пациент С., 54 года. Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода II стадии (T3N0M0), 14.04.15 выполнена операция в объеме субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. При расчете риска прогрессирования рака пищевода с учетом иммунологических параметров больного установлено, что $F_0 = 0,39 \times 35,5 + 0,0095 \times 4,7 - 9,86 = 4,03$; $F_{6-12} = 0,24 \times 35,5 + 0,12 \times 4,7 - 6,7 = 2,38$; $F_{12-24} = 0,39 \times 35,5 + 0,066 \times 4,7 - 11,57 = 2,59$ (табл. 5). Полученные в результате расчетов данные позволяли сделать заключение об отсутствии риска про-

Автоматизированный расчет значений трех дискриминантных функций у больного С.

Automated calculation of the values of three discriminant functions in patient C.

Показатели/ Parameters	Индивидуальное значение/ Individual value	Коэффициенты/Coefficients			Функции/Functions		
		Прогрессирования нет в течение 3 лет/ No progression for 3 years	Прогрессирования нет 6–12 мес/ No progression for 6–12 months	Прогрессирования нет 12–24 мес/ No progression for 12–24 months	F ₀	F _{6–12}	F _{12–24}
CD3+CD4+	35,5	0,39	0,24	0,39	13,85	8,52	13,85
T-reg	4,7	0,0095	0,12	0,066	0,04	0,56	0,31
Constant		-9,86	-6,70	-11,57	-9,86	-6,70	-11,57
					4,03	2,38	2,59

грессирования в течение 3 лет после операции на основании выбора наибольшего значения ($F_0=4,03$). При динамическом наблюдении в течение 3 лет не было выявлено признаков прогрессирования заболевания.

Прогнозирование течения онкологических заболеваний, в частности РП, является актуальной задачей современной онкологии, для решения которой могут быть использованы не только клинические, но и лабораторные, например иммунологические, критерии. Учитывая высокую значимость факторов локального иммунитета в обеспечении взаимодействия опухоль-организм, мы исследовали возможную прогностическую роль субпопуляций лимфоцитов в опухоли при РП. Несмотря на то, что были изучены субпопуляции, противоопухолевое значение которых описано в литературе [11–14], в том числе и нами при РП, такие как CD8+ и NK-клетки, дискриминантная мощность этих показателей оказалась незначительной и не позволила включить их в прогностический алгоритм. На основании высоких значений F-статистики при разведочном этапе дискриминантного анализа были отобраны CD4+ Т-клетки и T-reg. Однонаправленность их прогностической роли, показанной в данной работе, вероятно, объясняется иммунофенотипическим сходством за счет экспрессии обеими субпопуляциями CD4. При этом известно, что CD4+ клетки, присутствующие в опухоли, в значительной мере представлены T-reg [15–17], в чем проявляется один из аспектов «иммуноредактирования» опухоли.

Выбор максимального значения рассчитанных функций F_0 , F_{6-12} и F_{12-24} по величинам иммунологических показателей конкретного больного позволил получить индивидуальный прогноз риска прогрессирования РП в разные периоды времени после операции. Как известно, ведущим фактором прогноза при РП является распространенность процесса. Однако применение разработанного подхода в клинической практике свидетельствует о том, что в ряде случаев менее распространенный процесс при неблагоприятном иммунологическом микроокружении демонстрирует более высокий риск прогрессирования. Таким образом, разработана дискриминантная модель определения индивидуального риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода на основании исследования субпопуляций внутриопухолевых лимфоцитов, которую целесообразно использовать в клинике.

Заключение

С помощью метода дискриминантного анализа разработана модель прогнозирования риска прогрессирования плоскоклеточного рака пищевода после хирургического лечения с использованием наиболее значимых различий по параметрам содержания CD3+CD4+ и T-reg в опухоли, что говорит об их существенной роли во взаимодействии между опухолью и организмом опухоленосителя. Расчет функции F по данным каждого больного в сопоставлении с индивидуальной динамикой течения заболевания позволил обосновать прогностический алгоритм для возможной разработки персонализированного подхода к лечению таких больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Murata A., Baba Y., Watanabe M., Shigaki H., Miyake K., Karashima R., Imamura Y., Ida S., Ishimoto T., Iwagami S., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yoshida N., Baba H. p53 immunohistochemical expression and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol.* 2013 Dec; 30(4): 728. doi: 10.1007/s12032-013-0728-z.
- McCormick Matthews L.H., Noble F., Tod J., Jaynes E., Harris S., Primrose J.N., Otensmeier C.H., Thomas G.J., Underwood T.J. Systematic review and meta-analysis of immunohistochemical prognostic biomarkers in resected esophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2015 Jun 30; 113(1): 107–18. doi: 10.1038/bjc.2015.179.
- Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев, 2005. 791 с. [Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of malignant growth. Kiev, 2005. 791 p. (in Russian)].
- Fridman W.H., Pages F., Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 15; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

- Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *J Diabetes Investig.* 2010 Oct 19; 1(5): 208–11. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x.
- Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* 2014 May 12; 5: 197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197.
- Zingg U., Montani M., Frey D.M., Dirnhofer S., Esterman A.J., Went P., Oertli D. Tumour-infiltrating lymphocytes and survival in patients with adenocarcinoma of the oesophagus. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jul; 36(7): 670–7. doi: 10.1016/j.ejso.2010.05.012.
- Lukaszewicz-Zajac M., Mroczko B., Kozłowski M., Nikliński J., Ludański J., Szmitkowski M. Higher importance of interleukin 6 than classic tumor markers (carcinoembryonic antigen and squamous cell cancer antigen) in the diagnosis of esophageal cancer patients. *Dis Esophagus.* 2012 Apr; 25(3): 242–9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01242.x.
- Kum O.I., Златник Е.Ю., Селотина О.Н., Максимов А.Ю., Базаев А.Л., Колесников Е.Н., Новикова И.А. Способ прогнозирования прогрессирования рака пищевода. Патент № 2640954 РФ, МПК

- G01N33/48. № 2016145896; Заявл. 22.11.16; Опубл. 12.01.18, Бюлл. № 2. [Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Selyutina O.N., Maksimov A.Yu., Bazaev A.L., Kolesnikov E.N., Novikova I.A. A method for predicting the progression of cancer of the esophagus. Patent No. 2640954 of the Russian Federation, IPC G01N33/48. No. 2016145896; Claim 11.22.16; Publ. 1.12.18, Bull. No. 2. (in Russian)].
10. *Омельченко В.П., Демидова А.А.* Автоматизированные медико-технологические системы клинико-лабораторных исследований. М., 2016. 528 с. [Omelchenko V.P., Demidova A.A. Automated medical and technological systems for clinical and laboratory research. Moscow, 2016. 528 p. (in Russian)].
11. *Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Славина Е.Г., Борунова А.А.* Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа. Злокачественные опухоли. 2015; 1: 26–34. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Slavina E.G., Borunova A.A. New regulation of antitumor immune response. Malignant tumours. 2015; 1: 24–30. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2015-1-24-30.
12. *Златник Е.Ю., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Селюткина О.Н., Агушева Т.В., Алиев Т.А., Ващенко Л.Н., Ульянова Е.П., Мащенко Н.М.* Возможности прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического микроокружения. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(1): 167–173. [Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Selyutina O.N., Agusheva T.V., Aliev T.A., Vashchenko L.N., Ul'yanova E.P., Mashchenko N.M. Possibility of predicting the efficiency of soft tissue sarcoma treatment on the basis of features of their immunological microenvironment. Kazan Medical Journal. 2018; 99(1): 167–173. (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2018-167.
13. *Hald S.M., Bremnes R.M., Al-Shibli K., Al-Saad S., Andersen S., Stenvold H., Busund L.T., Donnem T.* CD4/CD8 coexpression shows independent prognostic impact in resected nonsmall cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. Lung Cancer. 2013; 80(2): 209–15. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.12.026.
14. *Adams S., Gray R.J., Demaria S., Goldstein L., Perez E.A., Shulman L.N., Martino S., Wang M., Jones V.E., Saphner T.J., Wolff A.C., Wood W.C., Davidson N.E., Sledge G.W., Sparano J.A., Badve S.S.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 2959–66. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491.
15. *Златник Е.Ю., Пржедецкий Ю.В., Кочуев С.С., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Загора Г.И., Бондаренко Е.С., Позднякова В.В.* Иммунологические факторы в ткани меланомы кожи различной распространенности. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1(1): 44–48. [Zlatnik E.Yu., Przhedetsky Yu.V., Kochuev S.S., Novikova I.A., Nepomnyashchaya E.M., Zakora G.I., Bondarenko E.S., Pozdnyakova V.V. Immunologic factors in tissues of cutaneous melanoma depending on its thickness. Medical News of North Caucasus. 2018; 1(1): 44–48. (in Russian)]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13013.
16. *Deng G.* Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. Am J Clin Exp Immunol. 2018; 7(5): 8187.
17. *Najafi M., Farhood B., Mortezaee K.* Contribution of regulatory T cells to cancer: A review. J Cell Physiol. 2019 Jun; 234(6): 7983–7993. doi: 10.1002/jcp.27553.

Поступила/Received 28.05.2019
Принята в печать/Accepted 16.07.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Базаев Адлан Лечаевич, аспирант, ОАО № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Демидова Александра Александровна, доцент кафедры медицинской и биологической физики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4014-8502. Researcher ID (WOS): O-9155-2016. Author ID (Scopus): 7006838349. ORCID: 0000-0003-3545-9359.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: разработка концепции научной работы.

Златник Елена Юрьевна: выполнение и анализ результатов иммунологических исследований.

Базаев Адлан Лечаевич: выполнение клинической части работы, хирургического лечения с последующим наблюдением и сбором информации о больных.

Демидова Александра Александровна: выполнение статистической обработки результатов.

Новикова Инна Арнольдовна: подготовка рукописи статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

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

Elena Yu. Zlatnik, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: elena-zlatnik@mail.ru. Author ID (Scopus): 6603160432.

Adlan L. Bazaev, Postgraduate, Department of Abdominal Oncology № 1, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Alexandra A. Demidova, PhD, Associate Professor of Department of Medical and Biological Physics, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia).

Inna A. Novikova, MD, PhD, Deputy General Director for Science, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: creation of the concept of the research.

Elena Yu. Zlatnik: implementation and analysis of immunologic part of the research.

Adlan L. Bazaev: implementation and analysis of clinical part of the research.

Alexandra A. Demidova: implementation of statistics.

Inna A. Novikova: composition of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-51-60

УДК: 618.14-006.6-007.61:576.322:577.112

Для цитирования: Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Чернышова А.Л., Колегова Е.С., Сиденко Е.А., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Белки клеточной подвижности в карциноме эндометрия и эндометриальной гиперплазии: связь с риском развития рака. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 51–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-51-60.

For citation: Yunusova N.V., Spirina L.V., Chernyshova A.L., Kolegova E.S., Sidenko E.A., Kolomiets L.A., Kondakova I.V. Cell motility proteins in endometrium carcinoma and endometrial hyperplasia: association with cancer risk. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 51–60. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-51-60.

CELL MOTILITY PROTEINS IN ENDOMETRIUM CARCINOMA AND ENDOMETRIAL HYPERPLASIA: ASSOCIATION WITH CANCER RISK

N.V. Yunusova^{1,2}, L.V. Spirina^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, E.S. Kolegova¹,
E.A. Sidenko¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, I.V. Kondakova¹

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

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Trakt, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Introduction. Proteins associated with cellular motility are known to play an important role in invasion and metastasis of cancer, however there is no evidence of their association with the development of malignant tumors including endometrial cancer (EC). The aim of the present study was to investigate the levels of actin-binding proteins, p45-Ser- β -catenin, and calpain activity in endometrial hyperplasia and in EC. **Material and Methods.** Total calpain activity, p45-Ser β -catenin, Arp3, gelsolin, cofilin and thymosin β -4 levels were evaluated in 43 postmenopausal patients with stage I–II endometrioid EC and 40 endometrial hyperplasia patients. Flow cytometry and Western blotting were used for expression determination of p45 Ser β -catenin and actin-binding proteins. Total calpain activity was estimated by fluorimetric method. **Results.** Levels of cofilin-1, thymosin β -4 and calpain activity were higher in cancer tissues than in endometrial hyperplasia. Cofilin-1 and thymosin β -4 levels were associated with the depth of myometrial invasion. The thymosin β -4 expression was correlated with the presence of tumor cervical invasion. Revealed correlations between the actin-binding proteins, p45-Ser- β -catenin and total calpain activity in endometrial hyperplasia tissue, but not in the tissue of cancer, is evidence of the involvement of these proteases in regulation of cell migration in endometrial hyperplasia. Levels of thymosin β -4, cofilin and total calpain activity are independent cancer risk factors in patients with endometrial hyperplasia. **Conclusion.** The level of actin-binding proteins as well as the total calpain activity were enhanced in endometrium carcinoma tissues compared to endometrial hyperplasia. The levels of thymosin β -4, cofilin and total calpain activity in endometrial hyperplasia tissues are associated with a hyperplasia transition to cancer and may be considered as predictive biomarkers.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrium carcinoma, invasion, actin-binding proteins, p45-Ser- β -catenin, total calpain activity.

БЕЛКИ КЛЕТОЧНОЙ ПОДВИЖНОСТИ В КАРЦИНОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ И ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ: СВЯЗЬ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА

Н.В. Юнусова^{1,2}, Л.В. Спирина^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, Е.С. Колегова¹,
Е.А. Сиденко¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, И.В. Кондакова¹

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
г. Томск, Россия²

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

Аннотация

Введение. Известно, что белки, связанные с клеточной подвижностью, играют важную роль в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей, тем не менее нет данных об их связи с развитием новообразований, в том числе рака эндометрия (РЭ). **Целью исследования** было изучение уровня актин-связывающих белков, p45-Ser- β -катенина и активности кальпаинов при гиперплазии эндометрия и при РЭ. **Материал и методы.** Общая активность кальпаинов, уровни p45-Ser β -катенина, Atp3, гельзолина, кофиллина и тимозина β -4 были оценены у 43 больных раком эндометрия I–II стадии в постменопаузе и у 40 пациенток с гиперплазией эндометрия. Проточную цитометрию и вестерн-блоттинг использовали для определения экспрессии p45 Ser β -катенина и актин-связывающих белков. Общая активность кальпаинов оценивалась флуориметрическим методом. **Результаты.** Уровни кофиллина-1, тимозина β -4 и активность кальпаинов были выше в тканях злокачественных опухолей, чем при гиперплазии эндометрия. Уровни кофиллина-1 и тимозина β -4 были связаны с глубиной инвазии рака эндометрия в миометрий. Содержание тимозина β -4 коррелировало с наличием инвазии опухоли в шейку матки. Выявленные корреляции между актин-связывающими белками, p45-Ser- β -катенином и общей активностью кальпаинов в ткани гиперплазии эндометрия, но не в ткани рака свидетельствуют об участии этих протеаз в регуляции клеточной миграции при гиперплазии эндометрия. Уровни тимозина-4, кофиллина и общая активность кальпаинов являются независимыми факторами риска развития рака у пациентов с гиперплазией эндометрия. **Заключение.** Уровень актин-связывающих белков, а также общая активность кальпаинов были повышены в тканях карциномы эндометрия по сравнению с гиперплазией эндометрия. Уровни тимозина-4, кофиллина и общая активность кальпаинов в тканях гиперплазии эндометрия могут быть независимыми факторами риска развития рака.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, карцинома эндометрия, инвазия, актин-связывающие белки, p45-Ser- β -катенин, общая активность кальпаинов.

Introduction

Endometrium carcinomas (EC) are the most common gynecological malignancy worldwide, which are connected with considerable mortality [1]. The endometrioid adenocarcinoma is the most frequent histological variant, accounting for about 80 % of the disease cases. Risk factors for EC include age, obesity, menstrual, reproductive and lifestyle factors [2]. Hormonal and metabolic mechanisms are particularly strongly implicated in the pathogenesis of endometrioid adenocarcinoma [2–4]. This subtype is often preceded by precursor lesions, atypical endometrial hyperplasia [5]. Complex hyperplasia and atypical hyperplasia, in particular, are more likely progressed to cancer and therefore are commonly treated with a progestin or hysterectomy [6].

Among the factors that may influence the inception and course of EC estrogens, components of signaling pathways, proteases, growth and transcriptional factors

have been most intensively studied [7–10]. However, molecular mechanisms involved in EC development are not fully understood. Neoplastic cancer transformation and following cancer progression are associated with the basic cancer properties as disorders of the cell adhesion and locomotion. The acquirement of the malignant phenotype leads to changes in cell cytoskeleton, which are important for epithelial cancer cell proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition [11]. The remodeling of actin cytoskeleton plays a central role in generating force to drive cell locomotion, and the cytoskeleton remodeling is regulated by a plethora of actin-binding proteins (ABPs). These ABPs perform the following functions: bind actin monomers and prevent its polymerization (e.g., thymosin β -4); depolymerize filaments (e.g., cofilin-1); sever actin filaments by binding to the side of F-actin and cutting it into two pieces (e.g., gelsolin); facilitate the formation of filament

bundles, branching filaments, and three-dimensional networks (e.g., Arp2/3, fascin) [12]. Thymosin β -4 hyperexpression leads to the loss of E-cadherin and occludin expressions, increased fibronectin level, β -catenin rearrangement to cytosol and stimulation of cell migration activity and invasion ability *in vitro* [13]. Overexpression of cofilin 1 was found in cancer of the bladder and breast [14]. Increased motility of colonic cancer cells was accompanied by a reduction of β -catenin and up-regulation of gelsolin [15]. Arp2/3-mediated actin cytoskeletal rearrangement resulted in breast cancer invasion and metastasis [16].

Expression of the major ABPs involved in actin reorganization has not been extensively studied in endometrial hyperplasia and in EC. Differentiation induction of human endometrial adenocarcinoma cells was associated with a dramatic actin filament reorganization and relocation of gelsolin from the plasma membrane to the cytoplasm [17]. Induction of cortical actin polymerization in endometrial carcinoma led to conformational change of the ARP2/3 protein, increased membrane E-cadherin, β -catenin and promoted epithelial integrity [18].

Cell motility is regulated by Wnt/ β -catenin pathway required for the endometrial neoplasia formation [19]. In tissues β -catenin plays a dual role. Inside cell it is mostly located in association with the plasma membrane as a component of the adherent junctions with cadherins providing cell–cell adhesion and reducing cell motility. Another pool of β -catenin, free from cadherin, is an essential component of Wnt/ β -catenin signaling pathway; in presence of Wnt signal, increased levels of cytoplasmic β -catenin accumulate and enter the nucleus where it interacts with the TCF/LEF family of DNA-binding proteins that change transcription of target genes implicated in cell proliferation, adhesion and migration. This transcriptionally active β -catenin is usually phosphorylated at Ser45, so noncanonical Wnt signaling is associated with p45-Ser- β -catenin accumulation in cytoplasm and its translocation into the nucleus [19]. Probably, p45-Ser- β -catenin may regulate the expression of ABPs, but additional confirmation is required for this hypothesis.

Cancer cell movement is linked to calcium-dependent intracellular nonlysosomal cysteine proteases calpains which affect cancer progression through many pathways, such as epithelial-mesenchymal transition, Wnt/ β -catenin (β -catenin) and the nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathways [20]. The calpains are essential in many cellular processes including apoptosis, proliferation and are involved in cell migratory process and cytoskeletal reorganization through cleavage of specific substrates and providing invadopodia turnover [21]. Recent evidence indicates that the metastasis of stomach, colorectal and ovarian cancer is associated with the activity of calpains in the tissues of the primary tumors [22–24]. Activity of calpain are not well known in EC and endometrial hyperplasia, but immunohistochemical analysis showed

a higher expression of calpain endogenous specific inhibitor calpastatin in EC than in benign endometrial tissue [25].

So, although an important role of motility-associated proteins in cancer is well documented, but there are still no data on connection between the p45-Ser β -catenin, ABP levels and calpain activity in endometrial hyperplasia and EC. Therefore, the aim of our study was to compare expression of p45-Ser β -catenin, actin-binding proteins (Arp3, gelsolin, cofilin-1 and thymosin β -4) and calpain activity in EC and endometrial hyperplasia to identify new cancer risk factors.

Materials and methods

Patients. The study included 43 postmenopausal patients with stage I–II endometrioid EC (mean age 56.8 ± 1.5 years) and 40 patients with complex typical and atypical endometrial hyperplasia (mean age 51.8 ± 2.8 years). All patients were treated at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation) from January 2014 to January 2016. The study was approved by the Local Committee for Medical Ethics. All patients provided written informed consent. All EC patients underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with or without pelvic lymphadenectomy. In accordance with FIGO classification (2009), Stage Ia (<1/2 myometrial invasion) and Stage Ib (>1/2 myometrial invasion) were identified. However, we divided patients into 3 groups with respect to invasion depth. Patients with Stage Ia were subdivided into 2 groups: without myometrial invasion (tumor affected only the endometrium) and with superficial myometrial invasion (less than 1/2 myometrial invasion). Moreover, presence of the cervical invasion was evaluated. Endometrial hyperplasia patients underwent either endometrial ablation or subtotal hysterectomy. Endometrial tumor and hyperplasia tissues were collected during surgery. The distance for samples of non-transformed surrounding tissue to be taken was at least 2 cm from the visible tumor border. All specimens were clinicopathologically reviewed.

Preparing cell suspension. Samples of endometrial tissues were disintegrated on Becton Dickinson (BD) Medimashine System using BD “Cell Wash” buffer. Cell suspension was filtrated through a 50 μ m Syringe Filcons nylon filter. This procedure is optimal for cell suspensions from tissues due to the absence of their contamination. The improvement of cell suspensions production, decreased level of cytoplasmic membrane proteins impairment (damage, injury) are also referred to as this procedure’s main benefits. Number of cells was counted in BD Trucount tubes (BD, USA) by flow cytometry.

Flow cytometry. For intracellular staining cells were fixed and permeabilized using Cytofix/Cytoperm kit (BD, USA) (standard protocol). Aliquots of cell

suspensions were incubated with conjugated or unconjugated primary antibodies at 20 °C for 30 minutes, washed, and then stained with the secondary antibodies for 30 minutes. As primary antibodies we used anti-p45 Ser β -catenin phycoerythrin (PE), anti-cytokeratin 18 fluorescein isothiocyanate (FITC), anti-cytokeratin 18 PE (BD, Santa Cruze), anti-Arp3 (Abcam), anti-gelsolin (BD). Secondary antibody was goat anti-mouse IgG FITC (BD). Results were analyzed using FACS Diva 6.1. Software. Percentage of cells specifically stained for p45-Ser-beta-catenin, Arp3 and gelsolin was analyzed (%).

Preparing tissue homogenates. All procedures were performed at 4 °C. Frozen samples of tumor and adjacent tissues were homogenized and then resuspended in 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM dithiothreitol, 10 % glycerol, 10 mM $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ in the ratio 1:6 (w:v). Homogenates were centrifuged at 10,000 g for 30 min. Protein concentration in cleared homogenates was determined by the method of Lowry.

Electrophoresis. SDS-PAGE was used, according to the method of Laemmli. The samples were incubated for 5 to 10 min in 62.5 mM Tris-HCl buffer (pH 6.8), containing 2.0 % (w/v) SDS, 5.0 % (v/v)/3-mercaptoethanol, 10 % (v/v) glycerol, and 0.0012 % Bromophenol blue.

Western Blot Analysis. After SDS-PAGE, the gels were equilibrated for 10 min in 25 mM Tris and 192 mM glycine in 20 % (v/v) methanol. The proteins were transferred to 0.2- μm pore-sized PVDF membrane (GE Healthcare, UK), either at 150 mA or 100 V for 1 h using Bio-Rad Mini Trans-Blot electrophoresis cell according to the method described in the manual accompanying the unit. The PVDF membrane was incubated in a 1:500 dilution of monoclonal mouse human anti-cofilin and in a 1:1000 dilution anti-TIMSB4Y (Abcam, UK) overnight at 4 °C, followed by three consecutive washes in 10 mM Tris-HCl buffer (pH=7.5), containing 150 mM NaCl (10 min/wash). The PVDF membrane was incubated in a 1:10000 dilution of anti-mouse antibodies for 1 h. After three more 10-min washes, the nitrocellulose samples were incubated in Amersham ECL western blotting detection analysis system according to the method described in the manual accompanying the unit and then were exposed to ECL-films (Amersham, USA). The image analysis was performed using "ImageJ" software. Results were standardized for beta-actin levels. The level of peptides in cancer tissues was expressed in percentages to their level in non-transformed tissues, with the expression of studied proteins indicated as 100 %. The level of peptides in hyperplastic tissues was expressed in percentages to their expression in cancer ones.

Calpains activity assay. The calpains activity was performed in tissue homogenates using the fluorogenic substrate N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin (Suc-LLVY-AMC) in a Hitachi-850

(Japan) fluorimeter at an excitation wavelength of 380 nm and an emission of 440 nm (26). The calpains activity solution contained 100 mM Tris-HCl (pH=7.3), 145 mM NaCl and 30 mM Suc-LLVYAMC. Incubations were performed at room temperature for 30 min in absence or presence of 10 mM CaCl_2 and N-Acetyl-L-leucyl-L-leucyl-L-norleucinal (calpain inhibitor I). The reaction was stopped by the addition of 1 % sodium dodecyl sulfate. Calpains activity was measured as fluorogenic units per mg protein. Protein concentration was determined by Lowry.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software. All data are expressed as median with interquartile ranges. To evaluate the difference either Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test was applied. Correlation analysis on data was carried out with Spearman Rank Correlation test. The level of significance was set at $p < 0.05$. Logistic regression analysis was used to determine the contribution of variables to the variation of observed dependent variables. The data consist of Odd's ratio given by a regression function $f(x, \beta)$, their 95 % confidence interval and p-level.

Results and discussion

We first examined the ABP levels in EC and endometrial hyperplasia. The data on p45-Ser β -catenin, Arp3 and gelsolin levels in endometrial hyperplasia and cancer tissues are shown in Fig. 1. Cofilin-1 and thymosin β -4 level in hyperplastic and malignant endometrium are presented in Fig. 2. The percentage of keratin-18-positive cells stained anti-Arp3+FITC antibodies was decreased in cancer tissues compared with endometrial hyperplasia (43.4 % and 50 %, respectively, $p=0.023$). The levels of cofilin-1 and thymosin β -4 were 40 % lower in tissue hyperplasia compared with tumor ($p=0.02$).

The previously findings have been described that cofilin-1 expression increased gradually in normal ovarian tissues, benign tumors, borderline tumors and carcinomas, respectively [27]. The high level of cofilin-1 in EC in comparison to hyperplastic tissues observed in our investigation is consistent with these data. Research of B.D. Gun et al. (2012) has revealed the increased fascin level in proliferative endometrium in comparison to EC [28]. Arp3 and fascin take part in formation of bundles and lamellipodia. We have also shown the high level of protein Arp3 in hyperplasia in comparison to EC tissues. Probably, decreased levels of cofilin-1, thymosin β -4 and increased expression of Arp3 in endometrial hyperplasia are necessary for cytoskeleton reconstruction, which gives mechanical support to cells and for some extent of cell during proliferation.

Migration is important process of tumor cell invasion and is accompanied by actin cytoskeleton rearrangement by ABPs. Molecular mechanisms of formation of invasive protrusions in transformed cells, such as lamellipodia and invadopodia, is associated

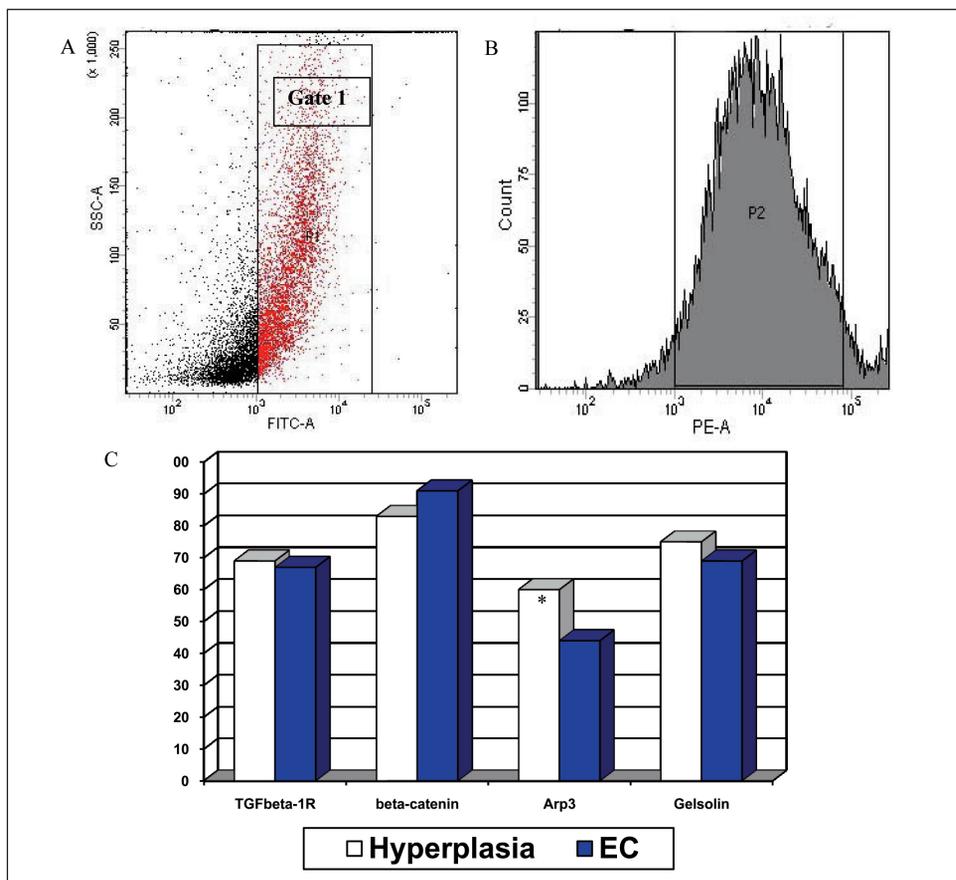


Рис. 1. Высокая экспрессия of p45 Ser β -катенина в ткани РЭ (проточная цитофлуориметрия): А – цитокератин-18-позитивные клетки (Gate 1); В – гистограмма, отражающая интенсивность флюоресценции и процент (%) цитокератин-18-позитивных клеток, окрашенных антителами к гельзолину; С – процент цитокератин-18-позитивных клеток, окрашенных anti-Arp3+FITC и anti-gelsolin+FITC антителами.

Примечание: * – значимость различий по сравнению с тканью рака, $p=0,023$

Fig. 1. High expression of p45 Ser β -catenin in EC tissue (flow cytometry):

A – keratin-18-positive cells (Gate 1); B – Histogram reflecting fluorescence intensity and percentage (%) of keratin-18-positive cells stained anti-gelsolin antibody; C – Percentage of keratin-18-positive cells stained anti-Arp3+FITC and anti-gelsolin+FITC antibodies.

Note: * – the difference was significant compared to cancer tissues, $p=0,023$

with the functions of key regulatory proteins of the actin cytoskeleton. Therefore we analyzed the expression of ABPs in cancer samples in relation to tumor invasion.

Our data on p45-Ser- β -catenin, Arp3, gelsolin, cofilin-1 and thymosin- β 4 expression in relation to myometrial and cervical invasion in EC patients are presented in Table 1. Levels of cofilin-1 and thymosin β -4 were increased in tumors with deep invasion in the myometrium compared with tumors without invasion ($p=0.03$ and 0.04 , respectively). The levels of cofilin-1 in EC patients without myometrial invasion and with superficial invasion were the same, while its level in patients with deep myometrial invasion was 48 % higher than in patients with superficial invasion. These findings indicate that cofilin-1 participates in EC progression. It was revealed that cofilin 1 overexpression can predict progression-free survival in serous ovarian cancer patients receiving the standard therapy [29].

The level of thymosin β -4 was more than 3.0-fold higher in tumor tissues of patients with superficial

and deep myometrial invasion than in patients without myometrial invasion ($p<0.05$). The thymosin β -4 level was also varied depending on the presence or absence of tumor cervical invasion. Higher levels of these proteins were detected in EC patients with cervical invasion (33 and 95 %, respectively). Solid tumors, including colorectal cancer, were reported to exhibit overexpression of thymosin β -4 associated with malignant progression [30].

Gelsolin level, having the similar functions in cell in EC tissues, was not associated with any variants of the EC invasion. The role of gelsolin in tumor growth and progression is likely to be contradictory. For example, gelsolin level in cervical cancer tissue was higher than in adjacent normal tissue and further increased in more advanced cases. On the other hand, gelsolin level was decreased in cancer cell line and human ovarian cancer tissues compared to adjacent tissues [31].

In our study, relation between Arp3 expression and EC myometrial and cervical invasion was not

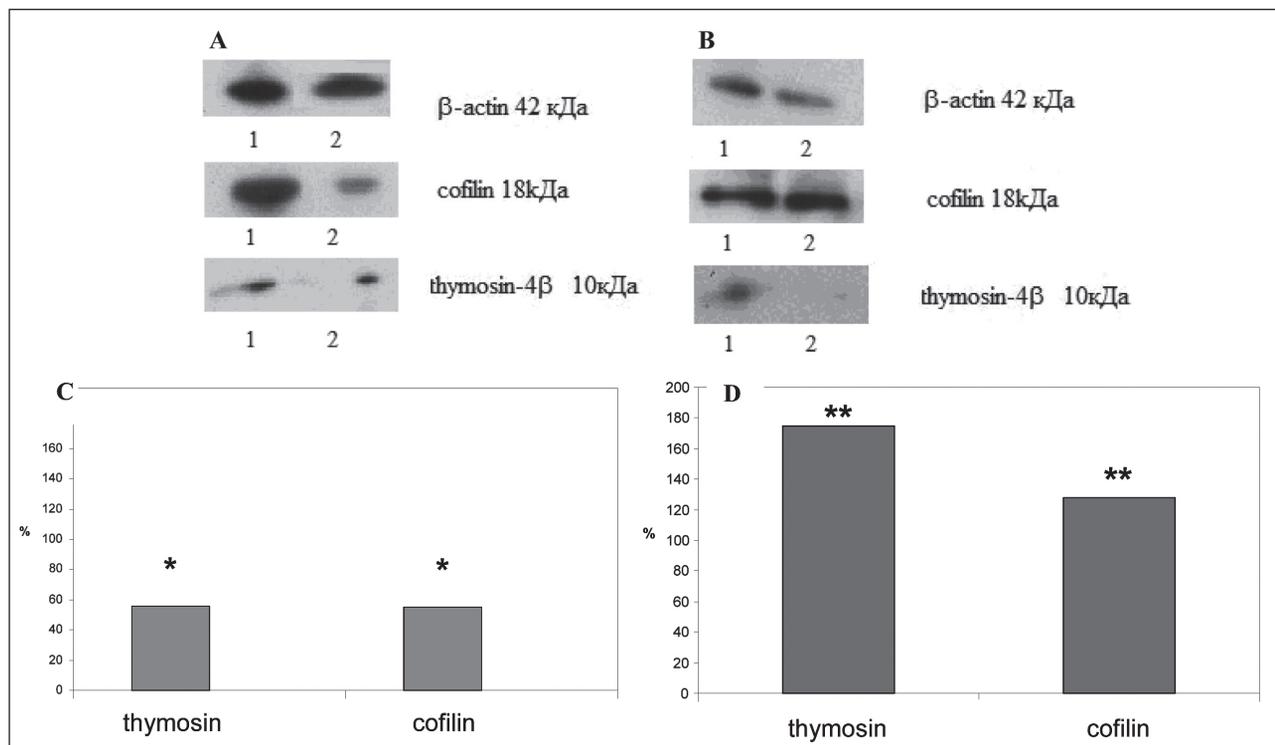


Рис. 2. Экспрессия кофилина и тимозина 4 beta в гиперплазированном, нетрансформированном и малигнизированном эндометрии: А – вестерн блоты кофилина-1 и тимозина beta-4 в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии; В – вестерн блоты кофилина-1 и тимозина beta-4 в ткани нетрансформированного и малигнизированного эндометрия; С – кофилин-1 и тимозин beta-4 в гиперплазированном эндометрии в процентах от экспрессии белка в образцах РЭ (в сравнении с трансформированной тканью); D – кофилин-1 и тимозин beta-4 в ткани рака по отношению к экспрессии белка в нетрансформированном эндометрии (в сравнении с нетрансформированной тканью).

Примечание: А: 1 – экспрессия кофилина-1 и тимозина beta-4 в раковых тканях, 2 – при гиперплазии; В: 1 – экспрессия кофилина-1 и тимозина beta-4 в раковых тканях, 2 – в нетрансформированных тканях. * – различия по сравнению с трансформированной тканью $p=0,02$; ** – различия по сравнению с нетрансформированной тканью, $p=0,01$.

Результаты стандартизировали с использованием экспрессии-актина в образце и выражали в процентах от содержания белка в малигнизированных и нетрансформированных тканях

Fig. 2. Cofilin-1 and thymosin beta-4 expression in hyperplastic, non-transformed and endometrial cancer tissues: А – western blots of cofilin-1 and thymosin beta-4 in hyperplastic and endometrial cancer tissues; В – western blots of cofilin-1 and thymosin beta-4 in non-transformed and endometrial cancer tissues; С – cofilin-1 and thymosin beta-4 in hyperplastic tissues in percentages to their expression in cancer ones (in comparison with transformed tissue); D – cofilin-1 and thymosin beta-4 in cancer tissues in percentages to their expression in non-transformed ones (in comparison with non-transformed tissue).

Note: А: 1 – cofilin-1 and thymosin beta-4 expression in cancer tissues, 2 – in hyperplasia; В: 1 – cofilin-1 and thymosin beta-4 expression in cancer tissues, 2 – in non-transformed tissues. * – in comparison with transformed tissue, $p=0.02$; ** – in comparison with non-transformed tissue, $p=0.01$.

The results were standardized using the β -actin expression in a sample and were expressed in percentages to protein content in cancer and non-transformed tissues

detected. However, it was shown in gastric carcinomas, Arp2 and Arp3 expression levels were correlated with tumor size, stage, invasion depth and vascular tumor emboli [32]. It was shown that Arp 2/3 took part in the organization of lamellipodial structure, and inhibition of its function reduces the migration of the migration of cancer cells in vitro [33].

The study of the level of p45-Ser- β -catenin, which is important component of intracellular signal transduction connected with cell motility, showed no relationship between p45-Ser- β -catenin expression and myometrial and cervical invasion of EC.

The results on the total activity of calpains in hyperplastic and malignant tissues of endometrium are presented in Table 2. The activity of calpains in the EC tissue was 7.4 times higher than for endometrial hyper-

plasia ($p=0.000$). Some previous studies have explored the role of calpains in intercellular adhesion, alteration of the actin cytoskeleton, morphological transformation, cell migration and cancer progression [20–22]. The activity of calpains in EC varied depending on the depth of tumor invasion in the myometrium and was the largest at deep invasion compared with endometrial cancer without invasion ($127.8 (85.8–159.8) \times 1.000$ ME/per mg protein and $54.0 (49.0–59.0) \times 1.000$ ME/per mg protein, $p=0.03$) (Table 3).

In endometrial hyperplasia correlation analysis revealed positive relationship between total calpain activity and gelsolin ($R=0.929$, $p=0.003$) and Arp3 ($R=0.929$, $p=0.003$). These relationships can be explained by the common regulatory mechanisms involved in reorganization of the cytoskeleton in

Таблица 1/Table 1

Уровень p45 Ser β-катенина. Arp3. гельзолина. кофилина-1 и тимозина β 4 в образцах рака эндометрия в зависимости от глубины миометриальной и цервикальной инвазии
The level of p45 Ser β-catenin. Arp3. gelsolin. cofilin-1 and thymosin β 4 in EC samples dependent on myometrial and cervical invasion.

Параметры/ Parameters	Цитокератин-18-позитивные клетки, окрашенные positive anti-p45 Ser β-catenin PE, anti-Arp3+FITC и anti-gelsolin+FITC антителами. %/ Percentage of keratin-18-positive cells stained anti-p45 Ser β-catenin PE, anti-Arp3+FITC and anti-gelsolin+FITC antibodies. %			Уровень кофилина-1 и тимозина β-4 (в % от уровня в нетрансформированной ткани эндометрия)/ The level of cofilin-1 and thymosin β-4 (calculated in % from non-transformed endometrial tissues)	
	p45 Ser β-катерин/ p45 Ser β-catenin	Arp3/ Arp3	Гельзолин/ Gelsolin	Кофилин-1/ Cofilin-1	Тимозин β-4/ Thymosin β-4
Глубина инвазии в миометрий/Depth of myometrial invasion					
Без инвазии (n=8)/ No (n=8)	89.2 (80.0–91.0)	34.0 (23.0–45.9)	61.5 (54.0–65.0)	130.0 (100–155)	49.0 (29.0–55.0)
Поверхностная (n=21)/ Superficial (n=21)	92.3 (80.1–95.9)	53.6 (39.1–75.1)	74.6 (69.1–82.0)	122 (114–129)	197 (160–240)
Глубокая (n=14)/ Deep (n=14)	94.2 (82.0–96.0) p>0.05	46.2 (36.0–60.4) p>0.05	62.8 (55.0–68.0) p>0.05	181 (140–219) p=0.03	199 (155–260) p=0.04
Цервикальная инвазия/Cervical invasion					
Нет (n=34)/No (n=34)	91.0 (82.0–94.2)	45.0 (35.0–70.2)	71.0 (65.0–75.0)	124 (108–138)	148 (89.0–209)
Есть (n=9)/Yes (n=9)	91.5 (88.7–93.2)	33.0 (22.0–46.8)	66.0 (54.0–76.0)	106 (80.6–140)	290 (255–367)
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p=0.03

Таблица 2/Table 2

Тотальная активность кальпаинов в ткани гиперплазированного и малигнизированного эндометрия
Total activity of calpaines in hyperplastic and malignant tissues of endometrium

Ткань эндометрия/ Tissues of endometrium	n	Тотальная активность кальпаинов. 1000 МЕ/на мг белка/ Total activity of calpaines. 1.000 ME/per mg protein		
		Медиана/ Median	Q ₁ ;Q ₃	p
Гиперплазия эндометрия/ Endometrial hyperplasia	32	23.1	10.4;28.8	
Аденокарцинома/ Endometrium carcinoma	43	171.5	77.5–333.0	(p=0.0000)

Таблица 3/Table 3

Тотальная активность кальпаинов в зависимости от инвазии опухоли в миометрий и шейку матки, Me (Q₁-Q₃)
Total activity of calpaines in dependance on endometrium carcinoma invasion in myometrium and cervix, Me (Q₁-Q₃)

Глубина инвазии в миометрий/ Depth of myometrial invasion	Тотальная активность кальпаинов. 1000 МЕ/ на мг белка/ Total activity of calpaines. 1.000 ME/per mg protein	p
Без инвазии (n=8)/No (n=8)	54.0 (49.0–59.0)	
Поверхностная (n=21)/Superficial (n=21)	68.8 (38.6–86.4)	p=0.53
Глубокая инвазия в миометрий (n=14)/ Deep myometrial invasion (n=14)	127.8 (85.8–159.8)	p=0.03
Цервикальная инвазия (n=14)/ Cervical invasion (n=14)	72.3 (71.3–73.3)	p=0.24

Однофакторный анализ для предсказания перехода гиперплазии эндометрия в карциному эндометрия

Univariate analysis to predict the transition of endometrial hyperplasia to endometrium carcinoma

Однофакторный анализ/Univariate analysis			
Параметры/ Parameters	Отношение шансов/ Oddsratio	95 %CI	P value
Уровень p45 Ser β -катенина/Level of p45 Ser β -catenin			
≤ 89.5 (n=34)	1.3	0.6–2.9	0.506
> 89.5 (n=29)			
Активность кальпаинов/Calpain activity			
≤ 65.2 (n=29)	6.1	1.5–24.9	0.002
> 65.2 (n=34)			
Уровень тимозина β -4/Level of thymosin β -4			
≤ 82.5 (n=34)	2.8	1.2–6.6	0.015
> 82.5 (n=29)			
Уровень кофилина-1/Level of cofilin-1			
≤ 105 (n=38)	7.8	2.0–30.6	<0.001
> 105 (n=39)			
Уровень Arp3/Level of Arp3			
≤ 45 (n=38)	0.3	0.1–1.3	0.075
> 45 (n=39)			
Уровень гельзолина/Level of gelsolin			
≤ 67.5 (n=36)	0.5	0.1–2.0	0.301
> 67.5 (n=44)			

nontransformed cells. In EC there was no statistical correlation between calpain activity and motility protein levels. It should be noted that earlier we showed the association of the activity of intracellular proteases proteasomes with growth and transcription factors in the tissue of EC [34]. Probably in EC regulatory links concerning calpains are disrupted in comparison to non-transformed tissues.

To study promising future of motility associated proteins as predictor biomarkers in human EC the logistic regression analysis was performed. Regression analysis result is shown in Table 4. The univariate analysis showed that the levels of thymosin β -4 and cofilin, as well as activity of calpains in endometrial hyperplasia tissues were independent predictors for cancer development. Calpain activity and level of cofilin-1 in hyperplasia tissue were more significant predictors than level of thymosin β -4.

Conclusion

Our investigation showed the decreased levels of cofilin-1, thymosin β -4 and increased expression of Arp3 in endometrial hyperplasia in comparison with EC that probably was necessary for cytoskeleton remodeling. Cofilin-1 and thymosin β -4 expressions were associated with the depth of myometrial and cervical invasion in EC. We can assume that actin cytoskeleton reorganization in EC invasive cell may be performed through regulation of cofilin-1 and thymosin β -4. Received associations between levels of ABPs and total calpain activity allow us to suppose the involvement of these proteases in the regulation of cell migration and invasion in endometrial hyperplasia. Levels of thymosin β -4, cofilin and total calpain activity are independent cancer risk factors in patients with endometrial hyperplasia and may be considered as predictive biomarkers for prognosis of hyperplasia transition to cancer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan; 68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Felix A.S., Yang H.P., Bell D.W., Sherman M.E. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 943: 3–46. doi: 10.1007/978-3-319-43139-0_1.
3. Kamal A., Tempest N., Parkes C., Alnafakh R., Makrydima S., Adishesh M., Hapangama D.K. Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016 Feb; 25(2): 129–48. doi: 10.1515/hmbci-2016-0005.
4. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernysheva A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth factors and NF-kappaB by proteasome system in endometrial cancer. *Mol Biol (Mosk).* 2012 May-Jun; 46(3): 452–60.

5. Gawron I., Loboda M., Babczyk D., Ludwin I., Basta P., Pityński K., Ludwin A. Endometrial cancer and hyperplasia rate in women before menopause with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial sampling. *Przegl Lek.* 2017; 74(4): 139–43.
6. Chen M., Jin Y., Li Y., Bi Y., Shan Y., Pan L. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Jan; 132(1): 34–8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.046.
7. Markowska A., Pawalowska M., Lubin J., Markowska J. Signalling pathways in endometrial cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014; 18(3): 143–8. doi: 10.5114/wo.2014.43154.
8. Zhang X.H., Li M., Kang Y.J., Xie Y.Q., Cao Y.X. Long non-coding RNA LINP1 functions as an oncogene in endometrial cancer progression by regulating the PI3K/AKT signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Aug; 23(16): 6830–6838. doi: 10.26355/eurrev_201908_18722.

9. Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval' V.D., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M. Proteasome activity in tumors of female reproductive system. *Biorg Khim.* 2012 Jan-Feb; 38(1): 106–10. doi: 10.1134/s106816201201013x.
10. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval' V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Molecular Biology.* 2014; 48(3): 384–389. doi: 10.1134/S002689331403011X.
11. Nesina I.P., Iurchenko N.P., Buchynska L.G. Markers of the epithelial-mesenchymal transition in cells of endometrial carcinoma. *Exp Oncol.* 2018 Oct; 40(3): 218–222.
12. dos Remedios C.G., Chhabra D., Kekic M., Dedova I.V., Tsubakihara M., Berry D.A., Nosworthy N.J. Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments. *Physiol Rev.* 2003 Apr; 83(2): 433–73. doi: 10.1152/physrev.00026.2002.
13. Huang H.C., Hu C.H., Tang M.C., Wang W.S., Chen P.M., Su Y. Thymosin beta4 triggers an epithelial-mesenchymal transition in colorectal carcinoma by upregulating integrin-linked kinase. *Oncogene.* 2007 Apr 26; 26(19): 2781–90. doi: 10.1038/sj.onc.1210078.
14. Maimaiti Y., Tan J., Liu Z., Guo Y., Yan Y., Nie X., Huang B., Zhou J., Huang T. Overexpression of cofilin correlates with poor survival in breast cancer: A tissue microarray analysis. *Oncol Lett.* 2017 Aug; 14(2): 2288–2294. doi: 10.3892/ol.2017.6413.
15. Baczynska D., Bombik I., Malicka-Blaszkiewicz M. β -Catenin Expression Regulates Cell Migration of Human Colonic Adenocarcinoma Cells Through Gelsolin. *Anticancer Res.* 2016; 36(10): 5249–56. doi: 10.21873/anticancer.11095.
16. Kazanian K., Go C., Wu H., Brashavitskaya O., Xu R., Dennis J.W., Gingras A.C., Swallow C.J. Plk4 Promotes Cancer Invasion and Metastasis through Arp2/3 Complex Regulation of the Actin Cytoskeleton. *Cancer Res.* 2017 Jan 15; 77(2): 434–447. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2060.
17. Bowser J.L., Blackburn M.R., Shipley G.L., Molina J.G., Dunner K.Jr., Broaddus R.R. Loss of CD73-mediated actin polymerization promotes endometrial tumor progression. *J Clin Invest.* 2016 Jan; 126(1): 220–38. doi: 10.1172/JCI79380.
18. Kiewisz J., Wasniewski T., Kmiec Z. Participation of WNT and β -Catenin in Physiological and Pathological Endometrial Changes: Association with Angiogenesis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 854056. doi: 10.1155/2015/854056.
19. Chan D.W., Mak C.S., Leung T.H., Chan K.K., Ngan H.Y. Down-regulation of Sox7 is associated with aberrant activation of Wnt/ β -catenin signaling in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2012 Dec; 3(12): 1546–56. doi: 10.18632/oncotarget.667.
20. Wang E., Wang D., Li B., Ma H., Wang C., Guan L., Zhang H., Yi L., Li S. Capn4 promotes epithelial-mesenchymal transition in human melanoma cells through activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncol Rep.* 2017 Jan; 37(1): 379–387. doi: 10.3892/or.2016.5247.
21. Bravo-Cordero J.J., Cordani M., Soriano S.F., Diez B., Muñoz-Agudo C., Casanova-Acebes M., Boullosa C., Guadamillas M.C., Ezkurdia I., González-Pisano D., Del Pozo M.A., Montoya M.C. A novel high-content analysis tool reveals Rab8-driven cytoskeletal reorganization through Rho GTPases, calpain and MT1-MMP. *J Cell Sci.* 2016 Apr 15; 129(8): 1734–49. doi: 10.1242/jcs.174920.
22. Xu C., Yu X., Zhu Y., Cai Z., Yu L., Lin Y., Yu H., Xue Z., Zhou L. Overexpression of calpain-1 predicts poor outcome in patients with colorectal cancer and promotes tumor cell progression associated with downregulation of FLNA. *Oncol Rep.* 2019 Jun; 41(6): 3424–3434. doi: 10.3892/or.2019.7121.
23. Ivanova E.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V. Chymotrypsin-like activity of proteasomes and total calpain activity in gastric and colorectal cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2014 Oct; 157(6): 781–4. doi: 10.1007/s10517-014-2666-y.
24. Kondakova I.V., Iunusova N.V., Spirina L.V., Kolomiets L.A., Villert A.B. Association of intracellular proteinase activities with the content of locomotor proteins in tissues of primary tumors and metastasis in ovarian cancer. *Biorg Khim.* 2014 Nov-Dec; 40(6): 735–42. doi: 10.1134/s1068162014060089.
25. Salehin D., Fromberg I., Haugk C., Dohmen B., Georg T., Bohle R.M., Bauerschlag D., Maass N., Friedrich M. Immunohistochemical analysis for expression of calpain 1, calpain 2 and calpastatin in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2010 Jul; 30(7): 2837–43.
26. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium— influence of the calpain inhibitor CAL 9961. *Br J Pharmacol.* 2002 Apr; 135(8): 1951–8. doi: 10.1038/sj.bjp.0704661.
27. Zhou J., Wang Y., Fei J., Zhang W. Expression of cofilin 1 is positively correlated with the differentiation of human epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2012 Dec; 4(6): 1187–1190. doi: 10.3892/ol.2012.897.
28. Gun B.D., Bahadir B., Bektas S., Barut F., Yurdakan G., Kademir N.O., Ozdamar S.O. Clinicopathological significance of fascin and CD44v6 expression in endometrioid carcinoma. *Diagn Pathol.* 2012 Jul 11; 7: 80. doi: 10.1186/1746-1596-7-80.
29. Nishimura S., Tsuda H., Kataoka F., Arao T., Nomura H., Chiyoda T., Susumu N., Nishio K., Aoki D. Overexpression of cofilin 1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy. *Hum Pathol.* 2011 Apr; 42(4): 2012–21. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.019.
30. Ji P., Diederichs S., Wang W., Böing S., Metzger R., Schneider P.M., Tidow N., Brandt B., Buerger H., Bulk E., Thomas M., Berdel W.E., Serve H., Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003 Sep 11; 22(39): 8031–41. doi: 10.1038/sj.onc.1206928.
31. Noske A., Denkert C., Schober H., Sers C., Zhumabayeva B., Weichert W., Diemel M., Wiechen K. Loss of Gelsolin expression in human ovarian carcinomas. *Eur J Cancer.* 2005; 41(3): 461–9. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.025.
32. Zhong H.C., Zheng Y.S., Li X.H., Takahashi H., Hara T., Masuda S., Yang X.H., Guan Y.F., Takano Y. Arp2/3 overexpression contributed to pathogenesis, growth and invasion of gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 2008 Jul-Aug; 28(4B): 2225–32.
33. Yoon Y.J., Han Y.M., Choi J., Lee Y.J., Yun J., Lee S.K., Lee C.W., Kang J.S., Chi S.W., Moon J.H., Lee S., Han D.C., Kwon B.M. Benproperine, an ARPC2 inhibitor, suppresses cancer cell migration and tumor metastasis. *Biochem Pharmacol.* 2019 May; 163: 46–59. doi: 10.1016/j.bcp.2019.01.017.
34. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Koval' V.D., Chernyshova A.L., Shpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF- κ B expression with proteasomes in endometrial cancer. *Mol Biol Rep.* 2012 Sep; 39(9): 8655–62. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.

Поступила/Received 10.12.2019

Принята в печать/Accepted 12.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнусова Наталья Валериевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-417.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, 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.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-281.

Колегова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5865-1264. Researcher ID (WOS): L-8669-2016. Author ID (Scopus): 57190575464. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Сиденко Евгения Александровна, аспирант, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3736-0140. ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6316-1146. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. Author ID (Scopus): 7004921120. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юнусова Наталья Валериевна: анализ материала, составление черновика рукописи.

Спирина Людмила Викторовна: анализ материала.

Чернышова Алена Леонидовна: набор клинического материала.

Колегова Елена Сергеевна: статистическая обработка материала.

Сиденко Евгения Александровна: составление базы данных.

Коломиец Лариса Александровна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кондакова Ирина Викторовна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Yunusova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 845414400. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Lyudmila V. Spirina, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 55220758100. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Elena S. Kolegova, PhD, Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-8669-2016. Author ID (Scopus): 57190575464. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Yevgeniya A. Sidenko, Postgraduate, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Larisa A. Kolomiets, MD, DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 7004921120. Researcher ID (WOS): C-8573-2012. ORCID: 0000-0002-6854-8940.

Irina V. Kondakova, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

AUHTOR CONTRIBUTION

Natalia V. Yunusova: data analysis, drafting of the manuscript.

Lyudmila V. Spirina: data analysis.

Alena L. Chernyshova: data collection.

Elena S. Kolegova: statistical analysis.

Yevgeniya A. Sidenko: compilation database.

Larisa A. Kolomiets: critical revision for the important intellectual content.

Irina V. Kondakova: study conception, analysis of the study results.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Шубин В.П., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Пономаренко А.А., Арзамасцева А.И., Цуканов А.С. Изучение влияния соматических мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и статуса микросателлитной нестабильности на выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67.

For citation: Shubin V.P., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I., Ponomarenko A.A., Arzamastseva A.I., Tsukanov A.S. Influence of somatic mutations of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 61–67. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* И СТАТУСА МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАРЦИНОМАТОЗОМ

В.П. Шубин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, А.А. Пономаренко, А.И. Арзамасцева, А.С. Цуканов

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, 2. E-mail: shwit@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние соматических мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и статуса микросателлитной нестабильности на общую и безрецидивную выживаемость больных, перенесших циторедуктивные операции с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией. **Материал и методы.** В исследование включены 45 пациентов, которые в 2012–18 гг. были оперированы по поводу синхронного перитонеального карциноматоза на фоне колоректального рака. У всех пациентов определялись мутации генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитный статус опухоли и метастазов на брюшине с помощью секвенирования по методу Сэнгера, фрагментного анализа и цифровой капельной полимеразно-цепной реакции. Оценивалось влияние мутаций на выживаемость пациентов. **Результаты.** Общая частота соматических мутаций в первичной опухоли и метастазах брюшины составила 69 %, дискордантность между опухолью и метастазами на брюшине по мутациям – 9 %. Все опухоли и метастазы на брюшине оказались микросателлитно-стабильными. Наличие мутации в исследованных генах не влияло на общую и безрецидивную выживаемость ($p=0,87$ и $p=0,85$ соответственно). **Заключение.** Соматические мутации в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* не являются фактором прогноза, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом. Молекулярный статус первичной опухоли может отличаться от статуса метастаза на париетальной и висцеральной брюшине, что необходимо учитывать при назначении таргетных препаратов.

Ключевые слова: колоректальный рак, перитонеальный карциноматоз, гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, микросателлитная нестабильность, выживаемость.

INFLUENCE OF SOMATIC MUTATIONS OF *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* AND MICROSATELLITE INSTABILITY STATUS ON SURVIVAL OF COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH PERITONAL CARCINOMATOSIS

V.P. Shubin, Yu.A. Shelygin, S.I. Achkasov, O.I. Sushkov, A.A. Ponomarenko, A.I. Arzamastseva, A.S. Tsukanov

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia
2, Salam Adil Street, 123423-Moscow, Russia. E-mail: shwit@mail.ru

Abstract

Purpose: to evaluate the effect of somatic mutations of the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes and the status of microsatellite instability on the overall and disease-free survival of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Material and Methods.** From 2012 to 2018, the study included 45 patients who underwent surgery for synchronous peritoneal carcinomatosis with colorectal cancer. In all patients, mutations of the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes and MSI status of the tumor and peritoneum metastases were determined using Sanger sequencing, fragment analysis and digital droplet polymerase chain reaction. The effect of mutations on patient survival was evaluated. **Results.** The prevalence of somatic mutations was 69 % of patients. The discordance between the tumor and peritoneum metastases was 9 %. All tumors and peritoneum metastases were microsatellite stable. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* mutations did not affect the overall and disease-free survival ($p=0.87$ and $p=0.85$, respectively). **Conclusion.** Somatic mutations in the *KRAS*, *NRAS*, or *BRAF* genes are not a prognostic factor affecting the overall and relapse-free survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. The molecular status of primary tumor may differ from the status of peritoneal metastasis. It should be taken into account when prescribing targeted drugs.

Key words: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, MSI status, survival.

Введение

Перитонеальный карциноматоз является одной из форм метастазирования колоректального рака (КРР) и связан с имплантацией свободных опухолевых клеток по поверхности брюшины [1, 2]. Синхронный перитонеальный карциноматоз (ПК) обнаруживают интраоперационно у 8 % больных раком толстой кишки (РТК), метастатический ПК развивается у 19 % пациентов после радикальных резекций толстой кишки в течение последующего наблюдения [3]. До недавнего времени единственным методом лечения перитонеального карциноматоза на фоне КРР была паллиативная химиотерапия. Показатель выживаемости при этом не превышал 12 мес [4].

В настоящее время благодаря циторедуктивным операциям с гипертермической внутривнутрибрюшной химиотерапией (ГВБХТ) удалось улучшить прогноз в отношении общей выживаемости. Так, медиана общей выживаемости превышает показатели, достигаемые только при помощи системной химиотерапии, в 1,5–2 раза [5]. Однако у 66 % больных РТК с ПК, несмотря на применение ГВБХТ после циторедукции, возникают рецидивы карциноматоза [6]. Применение повторных циторедуктивных операций с ГВБХТ может быть оправдано у ряда больных [2]. Не исключено, что рецидивы карциноматоза возникают у пациентов с определенными молекулярно-генетическими особенностями опухоли.

Целью исследования явилось изучение первичной опухоли и карциноматозных узлов на наличие мутации генов семейства RAS (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF*. Кроме того, была оценена общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от мутационного статуса.

Материал и методы

В исследование было включено 90 образцов, содержащих фрагменты (биоптаты) 45 первичных опухолей и 45 карциноматозных узлов брюшины,

полученных от 45 больных, оперированных с 2012 по 2018 г. по поводу ПК на фоне КРР (табл. 1). Наличие факта проведения неoadъювантной химио- и/или лучевой терапии служило критерием исключения пациентов из исследования. Все исследуемые образцы были морфологически верифицированы. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом учреждения.

Выделение ДНК из исследуемых образцов

Полученный операционный материал ткани опухолей и синхронных метастазов размером 1 мм³ немедленно помещали в 200 мкл лизирующего раствора (buffer ATL, Qiagen) и замораживали при -70 °С до следующего анализа. ДНК выделяли с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen), согласно протоколу производителя.

ПЦР и секвенирование по методу Сэнгера

Для определения мутационного статуса фрагменты генов *KRAS* (RefSeq_NM_004985) (24 экзона), *NRAS* (RefSeq_NM_002524) (24 экзона), *BRAF* (RefSeq_NM_004333) (15 экзон) амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере Veriti, используя оригинальные олигонуклеотидные праймеры-затравки. Состав реакционной смеси: 0,1–1,0 µg геномной ДНК; по 0,25 µM каждого оригинального олигопрайма; по 200 µM каждого нуклеозидтрифосфата; 1 ед HotTaq-полимеразы; буфер для ПЦР (500 mM трис, 500 mM KCl, pH 8,74), 2,5 мкл MgCl₂ (25 mM)); деионизованная вода. Мутации в генах определяли на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3500 (8 capillaries; Applied Biosystems). Для интерпретации результатов по мутациям использовали программное обеспечение фирмы Applied Biosystems.

Анализ статуса**микросателлитной нестабильности**

Определение статуса микросателлитной нестабильности проводили с помощью фрагментного анализа на приборе «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems) по пяти мононуклео-

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных КРР с ПК
Characteristics of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer

Признак/Characteristics	Значение/Values	
Возраст, лет/Age (years)	66 (60; 72) (40–86)	
Пол/Sex	Муж/Male	22 (49 %)
	Жен/Female	23 (51 %)
Локализация первичной опухоли/ Localization of the primary tumor	Правые отделы ободочной кишки/ Right colon	17 (38 %)
	Левые отделы ободочной кишки*/ Left colon*	28 (62 %)
Гистологическая дифференцировка опухоли/ Histological tumor differentiation	G1	–
	G2	14 (31 %)
	G3	29 (65 %)
	G4 Перстневидноклеточный рак/ Signet ring cell carcinoma	2 (4 %)
Размер первичной опухоли, см/Primary tumor size, cm	6 (4,5; 7,5) (3–12)	
Перитонеальный карциноматозный индекс/ Peritoneal cancer index	>6	19 (42 %)
	<6	26 (58 %)
Метастатическое поражение/ Metastatic Lesion	ПК/Peritoneal carcinomatosis	30 (67 %)
	Перитонеальный карциноматоз + внебрюшинные метастазы/ Peritoneal carcinomatosis + metastases	15 (33 %)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль) (минимум-максимум); * – включая опухоли прямой кишки.

Note: data are presented as the absolute number of patients (%) or median (1st quartile; 3rd quartile) (minmax); * – including rectal tumors.

тидным маркерам (NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26), описанным в работах [7, 8].

Цифровая капельная ПЦР

Поиск мутации гена *BRAF* (p.V600E) проводили с помощью цифровой капельной полимеразной цепной реакции на приборе QX200 (BioRad), используя UTP-мастер микс, праймеры-зонды. Меченные FAM соответствовали последовательности мутации p.V600E, а меченные HEX соответствовали последовательности дикого типа (wt). Перед амплификацией формировались капли с помощью генератора капель QX200 Droplet Generator (BioRad) (рекомендованное число сгенерированных капель не менее 10 000). Программа амплификации: 95°C – 10 мин; 40 циклов: 94°C – 30 сек, 55°C – 1 мин; 98°C – 10 мин. Анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы QuantaSoft Version 1.6.6.0320 (BioRad).

Анализ данных выполняли с помощью программы Statistica 13.0. Сравнение частоты мутаций в зависимости от признака (пол, локализация опухоли, дифференцировка опухоли, перитонеальный карциноматозный индекс, локализация метастатического очага) осуществлялось по двустороннему критерию Фишера. Для анализа выживаемости использовался логранговый метод и метод Каплан–Майера.

Результаты

Из 45 пациентов было 22 мужчины и 23 женщины. Средний возраст – 65 лет. Демографические характеристики пациентов, клинико-морфологические показатели опухоли и частота мутаций в зависимости от этих показателей представлены в табл. 2.

Общая частота мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в опухолях толстой кишки составила 67 % (30/45). Среди них на долю мутаций гена *KRAS* пришлось 80 % (24/30), на долю *NRAS* и *BRAF* по 10 % (3/30 – *NRAS* и 3/30 – *BRAF*). Спектр мутаций этих генов представлен на рис. 1.

Общая частота мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в карциноматозных узлах ниже, чем в первичной опухоли, и составила 62 % (28/45). У одного пациента в карциноматозном узле обнаружена мутация p.D54N, а в первичной опухоли мутации не обнаружено. В другом случае у пациента выявлены разные мутации в опухоли и карциноматозном узле: в опухоли – мутация p.G12D, а в карциноматозном узле – p.G13D. У двух пациентов мутации встретились только в опухоли (p.G13D и p.V600E). Таким образом, дискордантность между первичным очагом и его метастазами на брюшине составила 9 % (4/45). Установлено, что частота мутаций значимо выше у женщин с G3 дифференцировкой опухоли

Таблица 2/ Table 2

Характеристика пациентов и клинико-морфологические показатели опухоли в зависимости от мутационного статуса

Patient characteristics, clinical and morphological parameters and tumor mutational burden

Признак/Characteristics		«Дикий» тип/ «Wild» type (n=14)	Мутации/Mutation (n=31)	p
Средний возраст, лет/Middle Age, years		68 (64; 74) (42–84)	66 (59; 70) (40–86)	0,54
Пол/Sex	Муж/Male	4 (29 %)	12 (39 %)	0,74
	Жен/Female	10 (71 %)	19 (61 %)	
Локализация первичной опухоли/ Localization of the primary tumor	Правые отделы ободочной кишки/Right colon	5 (36 %)	12 (39 %)	0,19
	Левые отделы ободочной кишки + прямая кишка/ Left colon + rectum	9 (64 %)	19 (61 %)	
Гистологическая дифференцировка опухоли/ Histological tumor differentiation	G1	–	–	0,09
	G2	7 (50 %)	7 (23 %)	
	G3	5 (36 %)	24 (77 %)	
	G4	–	–	
	Перстневидноклеточный рак/ Signet ring cell carcinoma	2 (14 %)	–	
Размер первичной опухоли, см/Primary tumor size, cm		6 (4,5; 7) (3–7)	6 (4,5; 8) (3–12)	0,25
Перитонеальный карциноматозный индекс/ Peritoneal cancer index	>6	9 (64 %)	10 (32 %)	0,06
	<6	5 (36 %)	21 (68 %)	
Метастатическое поражение/ Metastatic lesion	ПК/Peritoneal carcinomatosis	9 (64 %)	21 (68 %)	1,0
	ПК + внебрюшинные метастазы/ Peritoneal carcinomatosis + metastases	5 (36 %)	10 (32 %)	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль) (мин-макс).

Note: data are presented as an absolute number of patients (%) or median (1st quartile; 3rd quartile) (min-max).

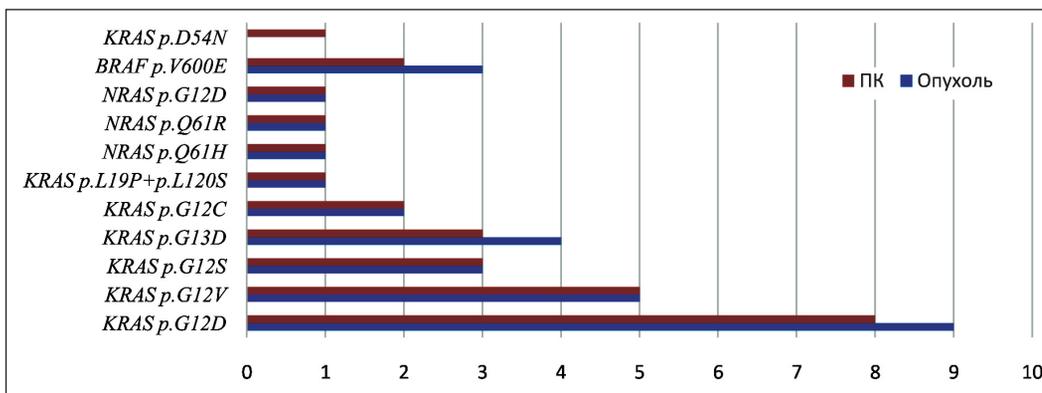


Рис. 1. Спектр мутаций генов KRAS, NRAS и BRAF в опухоли и карциноматозных очагах

Fig. 1. KRAS, NRAS, and BRAF mutation spectrum in tumor and carcinomatous lesions

($p=0,02$). Также замечено, что мутации гена *BRAF* обнаружены у женщин, опухоли которых располагались в правых отделах толстой кишки. Анализ на микросателлитную нестабильность показал, что все опухоли и карциноматозные узлы имели микросателлитный стабильный статус.

Однофакторный COX-регрессионный анализ показал, что наличие мутации в опухоли или

карциноматозном узле не влияет на общую и безрецидивную выживаемость, $p=0,87$ и $p=0,85$ соответственно (рис. 2).

Учитывая, что наличие мутации гена *BRAF* (p.V600E) в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза, было принято решение провести дополнительный анализ опухолей и карциноматозных узлов на наличие данной мута-

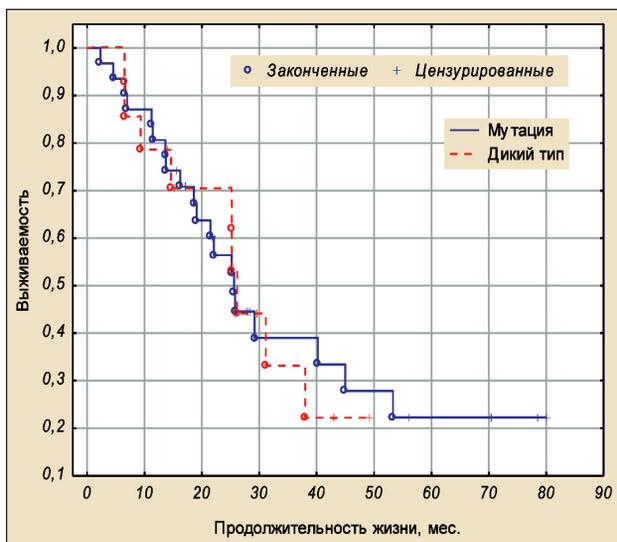


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов с мутацией генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и без мутации

Fig. 2. Overall survival in patients with/without *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* mutation

ции с помощью цифровой капельной ПЦР. Даже несмотря на то, что цифровая капельная ПЦР имеет высокую чувствительность, дополнительных мутаций не обнаружено.

Обсуждение

Для метастатического колоректального рака разработано достаточно много таргетных препаратов, но лишь несколько было одобрено FDA [9, 10]. В настоящее время успешно применяются препараты цетуксимаб и панитумумаб, наиболее эффективные при «диком типе» генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Эти гены являются эффекторами гена *EGFR*. Другими словами, наличие мутированных генов *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* приводит к образованию одноименного мутантного белка, который активирует *EGFR*-*RAS*-*RAF* сигнальный путь, что, в свою очередь, приводит к неконтролируемому делению клеток, нарушению регуляции пролиферации и устойчивости к апоптозу [11].

В нашем исследовании мутации *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* обнаружены у 69 % больных колоректальным раком с синхронным карциноматозом, что не отличается от частоты мутаций этих генов (55–75 %) в карциномах толстой кишки, установленной в других исследованиях [12]. В то же время были выявлены некоторые особенности. Так, была обнаружена молекулярно-генетическая дискордантность по мутациям между первичным очагом и синхронным карциноматозом. Причём у одного пациента этот феномен выражался наличием разных мутаций в опухоли (p.G12D) и синхронном метастазе брюшины (p.G13D). У другого пациента обнаружена мутация p.D54N только в карциноматозном узле. Эти находки указывают на то, что молекулярно-генетический статус первичной опухоли может отличаться от статуса

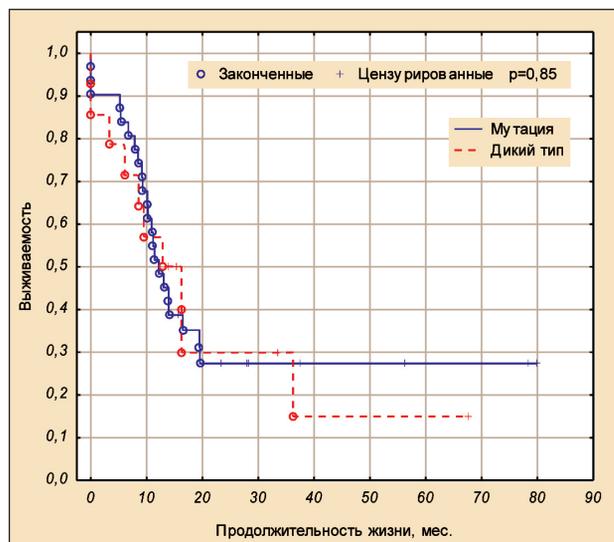


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость у пациентов с мутацией генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и без мутации

Fig. 3. Relapse-free survival in patients with/without *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* mutation

метастаза на париетальной брюшине у больных РТК с ПК. Поэтому для такого рода пациентов при назначении таргетных анти-*EGFR* препаратов необходимо учитывать не только статус первичного очага, но и метастазов. Интересен тот факт, что у больных РТК с синхронными метастазами в печени дискордантность по статусу гена *KRAS* не наблюдалась [13]. Возможно, это связано с разным типом метастазирования. То есть метастазы на брюшине образуются в результате имплантационного, а в печени гематогенного метастазирования.

До открытия антител к PD-L рецептору статус микросателлитной нестабильности как диагностический маркер определяли только при II стадии заболевания. В настоящее время наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности, в том числе и при IV стадии заболевания, подразумевает успешное применение иммунотерапевтических препаратов [14]. В нашем исследовании все опухоли и синхронные метастазы на париетальной брюшине имели статус микросателлитно стабильных, это может свидетельствовать о том, что пациенты с карциноматозом брюшины имеют плохой прогноз.

Заключение

Пациенты с колоректальным раком и синхронным карциноматозом брюшины характеризуются высокой частотой мутаций генов *RAS* (*KRAS*, *NRAS*), *BRAF* и стабильным статусом опухоли по микросателлитам. Мутации этих генов не влияли на общую и безрецидивную выживаемость в нашей группе пациентов. Молекулярный статус первичной опухоли может отличаться от статуса метастаза на париетальной брюшине, что необходимо учитывать при назначении таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Losa F., Barrios P., Salazar R., Torres-Melero J., Benavides M., Massuti T., Ramos I., Aranda E.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin Transl Oncol.* 2014. 16(2): 128–140. doi: 10.1007/s12094-013-1053-x.
2. *Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Пономаренко А.А.* Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии в лечении рака толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. *Колопроктология.* 2017; 1(59): 53–58. [*Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I., Ponomarenko A.A.* The role of cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal intraoperative chemotherapy (IIC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Koloproctology.* 2017; 59(1): 53–58. (in Russian)].
3. *Koppe M.J., Boerman O.C., Oyen W.J., Bleichrodt R.P.* Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006; 243: 212–222. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
4. *Сушков О.И., Ачкасов С.И.* Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (Обзор литературы). *Колопроктология.* 2016; 58(4): 69–79. [*Sushkov O.I., Achkasov S.I.* Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (Review). *Koloproctology.* 2016; 58(4): 69–79. (in Russian)].
5. *Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г.* Перитонеальный канцероматоз. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; (5): 45–53. [*Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G.* Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; (5): 45–53. (in Russian)].
6. *Ceelen W.P.* Peritoneal Carcinomatosis. Springer, 2007. 548 p. doi: 10.1007/978-0-387-48993-3.
7. *Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Шубин В.П.* Микросателлитная нестабильность при колоректальном раке (обзор литературы). *Колопроктология.* 2017; 60(2): 100–104. [*Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Shubin V.P.* Microsatellite instability in colorectal cancer (review). *Koloproctology.* 2017; 60(2): 100–104. (in Russian)].
8. *Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Даабиль А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Ротин Д.Л.* Роль микросателлитной нестабильности при ампулярной карциноме. *Фарматека.* 2016; 321(8): 80–84. [*Paklina O.V., Seidkova G.R., Daabul A.S., Shubin V.P., Pospekhova N.I., Rotin D.L.* The role of microsatellite instability in ampullar carcinoma. *Farmateka.* 2016; 321(8): 80–84. (in Russian)].
9. *Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J., Zalberg J.R.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1757–1765.
10. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M., Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
11. *Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., Рыбаков Е.Г., Панина М.В., Сушков О.И., Ачкасов С.И., Жданкина С.Н., Кашиников В.Н., Фролов С.А., Шельгин Ю.А.* Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала. *Медицинская генетика.* 2014; 13(5): 3135. [*Shubin V.P., Pospekhova N.I., Tsukanov A.S., Rybakov E.G., Panina M.V., Sushkov O.I., Achkasov S.I., Zhdankina S.N., Kashnikov V.N., Frolov S.A., Shelygin Yu.A.* Frequency and spectrum KRAS mutations in different localization of colon cancer and anal cancer. *Medicinskaya genetika.* 2014; 13(5): 3135. (in Russian)].
12. *Иванцов А.О., Янус Г.А., Сустицын Е.Н., Анисимова Е.И., Имянитов Е.Н.* Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(1): 59–66. [*Ivantsov A.O., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Anisimova E.I., Imyanitov E.N.* Molecular markers of sensitivity and resistance of colorectal cancer to anti-EGFR T. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(1): 59–66. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-59-66.
13. *Shubin V.P., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S., Maynovskaya O.A., Rybakov E.G., Panina M.V., Kashnikov V.N., Frolov S.A., Shelygin Y.A.* Heterogeneity in colorectal primary tumor and synchronous liver metastases. *Russian Journal of Genetics.* 2018. 54(6): 698–702. doi: 10.1134/S1022795418060091.
14. *Kalyan A., Kircher S., Shah H., Mulcahy M., Benson A.* Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(1): 160–169. doi: 10.21037/jgo.2018.01.17.

Поступила/Received 02.11.2019

Принята в печать/Accepted 06.12.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шубин Виталий Павлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: shwit@mail.ru. SPIN-код: 6308-6586. AuthorID (РИНЦ): 605155. ORCID: 0000-0002-3820-7651. Researcher ID (WOS): I-9749-2014. Author ID (Scopus): 55986364600.

Шельгин Юрий Анатольевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист колопроктолог Минздрава России, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7989-8228. AuthorID (РИНЦ): 480259. ORCID: 0000-0002-8480-9362. Author ID (Scopus): 6602949973.

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5467-1062. AuthorID (РИНЦ): 265142. ORCID: 0000-0001-9294-5447. Researcher ID (WOS): S-4867-2016. Author ID (Scopus): 6603349645.

Сушков Олег Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкологии и хирургии ободочной кишки, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7273-8489, AuthorID: 689805 (РИНЦ) ORCID: 0000-0001-9780-7916. Researcher ID (WOS): J-4970-2014. Author ID (Scopus): 7006068988.

Пonomаренко Алексей Алексеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела онкопроктологии, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5306-4307. AuthorID (РИНЦ): 675407. Author ID (Scopus): 56571295100.

Арзамасцева Анна Игоревна, врач-онколог, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5679-8140.

Цуканов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4005-0998. AuthorID (РИНЦ): 184780. ORCID: 0000-0001-8571-7462. Researcher ID (WOS): I-9729-2014. Author ID (Scopus): 56108852700.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шубин Виталий Павлович: разработка концепции научной работы, анализ публикаций по теме, написание статьи.

Шельгин Юрий Анатольевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ачкасов Сергей Иванович: критический анализ текста статьи с внесением ценных замечаний.

Сушков Олег Иванович: анализ клинических данных, написание статьи.

Пономаренко Алексей Алексеевич: статистический анализ результатов.

Арзамасцева Анна Игоревна: описание клинических данных.

Цуканов Алексей Сергеевич: разработка концепции научной работы, написание статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках зарегистрированного проспективного исследования «Effects of gene expression pattern and RAS/BRAF mutations on the course of colorectal cancer» ISRCTN18093312 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN18093312>).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaly P. Shubin, PhD, Senior Researcher, Department of Laboratory Genetics, State Scientific Centre of Coloproctology (Russia, Moscow). E-mail: shwit@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3820-7651. Researcher ID (WOS): I-9749-2014. Author ID (Scopus): 55986364600.

Yury A. Shelygin, MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Director, State Scientific Centre of Coloproctology (Russia, Moscow). ORCID: 0000-0002-8480-9362. Author ID (Scopus): 6602949973.

Sergey I. Achkasov, MD, Professor, Head of the Department of Colon Oncology Surgery, State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9294-5447. Researcher ID (WOS): S-4867-2016. Author ID (Scopus): 6603349645.

Oleg I. Sushkov, MD, PhD, Senior Researcher of colon oncology and surgery, State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9780-7916. Researcher ID (WOS): J-4970-2014. Author ID (Scopus): 7006068988.

Alexey A. Ponomarenko, MD, PhD, Researcher, Department of Oncology, State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 56571295100.

Anna I. Arzamastseva, MD, Oncologist, State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia).

Alexey S. Tsukanov, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Laboratory Genetics, State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8571-7462. Researcher ID (WOS): I-9729-2014. Author ID (Scopus): 56108852700.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vitaly P. Shubin: study conception, literature review, writing the article.

Yury A. Shelygin: critical revision for the important intellectual content.

Sergey I. Achkasov: critical revision for the important intellectual content.

Oleg I. Sushkov: data analysis, writing the article.

Alexey A. Ponomarenko: statistical analysis.

Anna I. Arzamastseva: data analysis.

Alexey S. Tsukanov: study conception, writing the article.

Funding

The work was carried out within the framework of the registered prospective study «Effects of Gene expression pattern and RAS/BRAF Mutations on the Course of Colorectal Cancer» ISRCTN18093312 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN18093312>).

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Нескубина И.В. Влияние хронической нейрогенной боли на возникновение и рост саркомы М1 в легком крыс путем изменения локального содержания факторов роста. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 68–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-68-75.

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Neskubina I.V. Influence of chronic neurogenic pain on the development and growth of M1 sarcoma by changing local levels of growth factors. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 68–75. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-68-75.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РОСТ САРКОМЫ М1 В ЛЕГКОМ КРЫС ПУТЕМ ИЗМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Трепитаки,
Н.Д. Черярина, И.В. Нескубина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63. E-mail: valerryana@yandex.ru

Аннотация

Введение. Влияние хронической нейрогенной боли (ХНБ) на локальное содержание факторов роста в легком и возможность развития в нем злокачественного процесса практически не исследованы. **Целью исследования** явилось изучение уровней VEGF, TGF- β , IGF-I, IGF-II, FGF-21 и рецепторов VEGFR2, TGF- β R2 в легких белых беспородных крыс с внутривенным введением саркомы М1 на фоне хронической нейрогенной боли. **Материал и методы.** Эксперимент проводили на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Животные были разделены на 4 группы: 1 – ложно оперированные животные (контрольная группа) (n=7); 2 – животные с воспроизведенной хронической нейрогенной болью (n=7); 3 – ложно оперированные животные с внутривенным введением саркомы М1 (n=7); 4 – крысы с внутривенным введением саркомы М1 на фоне хронической нейрогенной боли (n=7). Животных умерщвляли декапитацией, на льду извлекали легкие, получали 10 % цитозольные фракции на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию VEGFR2, TGF- β , его рецептора TGF- β R2, IGF-I, IGF-II (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF21 (BioVender, Чехия). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. **Результаты.** Только в группе крыс с ХНБ в легких после внутривенной перевивки саркомы М1 определялись многофокусные опухолевые очаги саркомы. В легких ложно оперированных крыс после перевивки М1 опухолевые очаги не были обнаружены. В ткани легкого при росте М1 под действием ХНБ установлено снижение уровня VEGF-A, но повышение остальных TGF β , IGF-I, IGF-II и FGF-21. ХНБ прямо или опосредованно повлияла на содержание в легком ряда факторов роста, а также изменила клеточный гомеостаз, сделав возможным возникновение опухоли после перевивки в легкое саркомы М1.

Ключевые слова: хроническая нейрогенная боль, легкие, саркома М1, злокачественный процесс, факторы роста, рецепторы факторов роста, крысы-самцы.

CHRONIC NEUROGENIC PAIN PROMOTES DEVELOPMENT AND GROWTH OF M1 SARCOMA CHANGING LOCAL LEVELS OF GROWTH FACTORS

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki,
N.D. Cheryarina, I.V. Neskubina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Liniya Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: valerryana@yandex.ru

Abstract

Introduction. The influence of chronic neurogenic pain on local levels of growth factors in the lung and the risk of lung cancer development has been little studied. **The purpose of the study** was to analyze the levels of VEGF, TGF- β , IGF-I, IGF-II, FGF-21 and receptors of VEGFR2, TGF- β R2 in the lungs of white outbred rats with chronic neurogenic pain after intravenous injection of M1 sarcoma. **Material and Methods.** A total of 28 white outbred male rats weighing 200–250 g were divided into 4 groups: 1 – sham-operated animals (control group) (n=7); 2 – animals with chronic neurogenic pain (n=7); 3 – sham-operated animals with intravenous injection of M1 sarcoma (n=7); 4 – rats with intravenous injection of M1 sarcoma in presence of chronic neurogenic pain (n=7). Animals were decapitated, the lungs were harvested on ice; 10 % cytosolic fractions were prepared in 0.1 M potassium phosphate buffer pH 7.4 containing 0.1 % Tween-20 and 1 % BSA. Levels of VEGFR2, TGF- β and receptors of TGF- β R2, IGF-I, IGF-II (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., China) and FGF21 (BioVender, Czech Republic) were determined by ELISA. The data were statistically processed using Statistica 10.0 software. **Results.** Multifocal tumors of sarcoma in the lungs were determined only in the group of rats with chronic neurogenic pain after intravenous transplantation of M1 sarcoma. In the lungs of sham-operated animals, tumor foci were not detected after M1 sarcoma transplantation. Lung tissues with M1 growth and presence of chronic neurogenic pain demonstrated decreased VEGF-A levels with increased concentrations of TGF β , IGF-I, IGF-II and FGF-21. Chronic neurogenic pain directly or indirectly influenced levels of some growth factors in the lung, and altered cell homeostasis making possible transplantation of M1 sarcoma into the lung.

Key words: chronic neurogenic pain, lungs, M1 sarcoma, malignant process, growth factors, receptors of growth factors, male rats.

Ряд научных работ освещает роль факторов роста в патологических процессах в легких, однако влияние хронической нейрогенной боли (ХНБ) на локальное содержание факторов роста в легком и возможность развития в нем злокачественного процесса практически не исследованы. Эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет важную роль в возникновении злокачественного поражения легких путем увеличения проницаемости сосудов, специфически связываясь с рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) и активируя митогензависимые протеинкиназы [1]. Активация различных внутриклеточных сигнальных путей может способствовать неоваскуляризации, миграции опухолевых клеток и увеличению проницаемости кровеносных сосудов. VEGF в основном продуцируется клетками в условиях гипоксии или других стрессовых состояний, особенно в тех клетках, которые экспрессируются во время роста и ремоделирования, включая опухоли. VEGF увеличивает проницаемость сосудов, индуцируя дифференцировку эндотелиальных клеток, способствуя потере целостности соединений эндотелиальных клеток и вызывая образование щелей между клетками. Этот фактор

может стимулировать опухолевые сосудистые эндотелиальные клетки, индуцировать ангиогенез, улучшать проницаемость сосудов и является важным медиатором образования злокачественной опухоли в легких [2].

Было показано, что трансформирующий фактор роста (TGF- β) выполняет двойную функцию в биологии рака: ранний опухолевый супрессор и поздний опухолевый промотор [3]. На начальном этапе опухолевого процесса функция TGF- β заключается в торможении деления эпителиальных клеток и проапоптотической активности, хотя TGF- β также может способствовать и процессу пролиферации в клетках стромы. На более поздней стадии опухолевого процесса TGF- β , как полагают, стимулирует фиброз тканей, усиливает клеточную миграцию и метастазирование и нарушает иммунные и воспалительные реакции в микроокружении опухоли [4]. Цитостатические эффекты TGF- β опосредуются путем индукции белков ингибиторов циклинзависимой киназы, таких как p15^{Ink4b}, p21, p27, и подавлением некоторых факторов пролиферации, включая транскрипционный активатор – онкоген c-Myc [5, 6]. В силу своей разнообразной роли в управлении основными клеточными сигнальными

путями передача сигналов TGF- β играет ключевую роль в развитии легких и в патогенезе легочных заболеваний [7].

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) были впервые идентифицированы как гормоны, которые опосредуют биологические эффекты гормона роста. Накапливающиеся данные указывают на роль сигнального пути IGF не только в физиологии внутренних органов, но и при ряде заболеваний, таких как врожденные нарушения, рак, воспаление и фиброз [8]. Передача сигналов IGF модулирует развитие и дифференцировку многих типов клеток легких, включая базальные клетки дыхательных путей, клубочковые клетки, альвеолярные эпителиальные клетки и фибробласты. Дефицит передачи сигналов IGF приводит к альвеолярной гиперплазии у людей и нарушению архитектуры легких на животных моделях. Компоненты сигнальных путей IGF потенцируются как биомаркеры, так как они дисрегулируются локально или системно при заболеваниях легких, однако данные могут быть противоречивыми или даже парадоксальными в различных исследованиях. Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и IGF-2 являются единственными членами IGF, идентифицированными до настоящего времени [8].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), специфический член суперсемейства FGF, обладает множественными метаболическими эффектами, а также способен оказывать защитный эффект при многих сердечных заболеваниях или патологиях, связанных с метаболизмом, таких как ишемическая атеросклеротическая болезнь сердца, ожирение и диабет [9]. Известна положительная роль FGF-21 и при патологии легких. Так, в эксперименте на животных было показано, что FGF-21 ослабляет индуцированный легочной фиброз [10]. Авторы отмечали, что FGF-21 подавлял интенсивную инфильтрацию воспалительных клеток и разрушение структуры тканей в легких, уменьшал отложение коллагена через снижение экспрессии 4-гидроксипролина в легких, а также ингибировал повышенную экспрессию TGF- β . Еще одно положительное свойство FGF-21 заключалось в проявлении способности FGF-21 ослаблять накопление внеклеточного матрикса (ECM) и индукции эпителиально-мезенхиального перехода (EMT) при легочном фиброзе. Выявленные авторами положительные свойства FGF-21 имеют определенный потенциал в качестве терапевтического средства для лечения легочного фиброза [10].

Ранее нами было показано, что нарушение баланса в системе факторов роста в коже мышей линии C57BL/6 между собой и рецепторами под действием ХНБ обусловлено мобилизацией защитных механизмов, направленных на её ограничение, и формирует своеобразное метаболическое «поле», на котором «семена» – злокачественные клетки – проявляют себя агрессивно [11].

Целью исследования явилось изучение уровней VEGF, TGF- β , IGF-I, IGF-II, FGF-21 и рецепторов VEGFR2, TGF- β R2 в легких белых беспородных крыс с внутривенным введением саркомы M1 на фоне хронической нейрогенной боли.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол данного исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 4.04.2016 (протокол этического комитета № 4). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к еде, питью и фиксированном световом режиме. В работе использовали штамм саркомы M1, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольные крысы (n=7) (ложно оперированные животные); 2 – крысы с хронической нейрогенной болью (n=7); 3 – ложно оперированные животные с внутривенным введением саркомы M1 (n=7); 4 – крысы с внутривенным введением саркомы M1 на фоне хронической нейрогенной боли (n=7).

Все манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Хирургические манипуляции на животных производились с использованием ксила-золетилового наркоза: ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела, через 10 мин. – Золетил50 в дозе 10 мг/100 г массы тела.

Для воспроизведения ХНБ животным из 2-й и 4-й групп после наступления медикаментозного сна разрезали кожу в месте проекции седалищных нервов, накладывали на них лигатуру с двух сторон, ушивали раны. Животным 1-й и 3-й групп после наступления медикаментозного сна разрезали кожу с двух сторон в зоне проекции седалищных нервов, однако лигатуру на них не накладывали, раны ушивали (ложно оперированные животные). Через 45 дней после заживления операционных ран животным 3-й и 4-й групп в подключичную вену вводили 0,3 мл взвеси опухолевых клеток саркомы M1 в физиологическом растворе в разведении (1×10^6 /л). На данную модель получен патент № 2676641 [12]. Животных из основной группы умерщвляли декапитацией в предтерминальном состоянии.

Крысы из группы сравнения были выведены из эксперимента на 125-е сут от момента перевивки им опухолевого материала. На льду извлекали легкие, из которых готовили 10 % цитозольные фракции на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Методами ИФА определяли концентрацию VEGF-A (пг/г ткани), VEGF-R1 (пг/г ткани), TGF-β (пг/г ткани), TGF-βR2 (пг/г ткани), IGF-I (пг/г ткани), IGF-II (пг/г ткани) (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) и FGF-21 (пг/г ткани) (BioVender, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При статистической обработке полученных результатов соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты

Средняя продолжительность жизни крыс 4-й группы (M1 + ХНБ) составила $82,4 \pm 12,4$ дня. На диссекции визуализировались многофокусные опухолевые очаги в легких размером от 1 до 8 мм,

большая часть которых располагалась в нижней доле правого легкого и гистологически представляла собой полиморфноклеточную саркому с большим количеством фигур митоза и участками лейкоцитарной инфильтрации. При вскрытии – легкие слегка отечны, опухолей нет.

Результаты по изучению содержания факторов роста в ткани легкого крыс представлены в табл. 1. Установлено, что ХНБ (группа 2) вызывала снижение содержания VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 в легких крыс в 1,3 раза ($p < 0,05$) и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. При этом были повышены все другие изученные факторы роста. Так, содержание TGF-β1 и TGF-βR2 было выше контрольных показателей в 1,6 раза ($p < 0,05$) и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно, IGF-I и IGF-II – в 1,6 раза ($p < 0,05$) и 3,4 раза соответственно, FGF-21 – в 2,4 раза.

В ткани легкого крыс 3-й группы (ложно оперированные), которым внутривенно были введены клетки саркомы M1 на протяжении всего эксперимента опухоль не развилась. В результате при изучении содержания всех маркеров оказалось, что в ткани легких уровни VEGF-A, VEGF-R1, TGF-βR2, IGF-I и IGF-II не имели статистически значимых отличий от значений у контрольных животных (группа 1). Уровень TGF-β1 в ткани легкого этих крыс превосходил контрольные показатели в 1,3 раза ($p < 0,05$), а уровень FGF-21 был повышен в 2,9 раза.

В ткани легкого крыс с развившейся опухолью на фоне ХНБ (4-я группа) отмечались более

Таблица 1/Table 1

Уровень факторов роста в легких крыс при росте саркомы M1 в легких и на фоне хронической нейрогенной боли

Levels of growth factors in the lungs of rats with M1 sarcoma in the lungs in presence of chronic neurogenic pain

Факторы роста/ Growth factors	Контрольные крысы (группа 1)/ Control (group 1)	Крысы с ХНБ (группа 2)/ Rats with CNP (group 2)	Крысы с в/введением саркомы M1 (группа 3)/ Rats with intravenous injection of M1 sarcoma (group 3)	Крысы с в/введением саркомы M1+ ХНБ (группа 4)/ Rats with intravenous injection of M1 sarcoma + CNP (group 4)
VEGF-A, пг/г ткани/ ng/g of tissue	1346 [1279; 1427]	1006 ¹ [888,6; 1012]	1450,46 ² [1347; 1584]	819 ¹ [756; 1201]
VEGF-R1, пг/г ткани/ ng/g of tissue	5,1 [2,9; 5,7]	3,35 ¹ [3,2; 3,8]	4,1 [3,8; 5,1]	2,9 ¹ [2,9; 3,1]
TGF-β1, пг/г ткани/ ng/g of tissue	3235,9 [2881,3; 3544,7]	5310,3 ¹ [3872,8; 5361,3]	4291,7 ¹ [3890; 4687,1]	6000,5 ¹ [2641,9; 8294,8]
TGF-βR2, пг/г ткани/ ng/g of tissue	217,75 [190; 241,7]	385,15 ¹ [335,75; 407,75]	205 ² [202,9; 206,5]	239,75 ² [233,3; 254,45]
IGF-I, пг/г ткани/ ng/g of tissue	148,85 [128,4; 160,9]	240,56 ¹ [217,2; 275,6]	139,0 ² [105,8; 148]	216,0 ¹ [200; 272,2]
IGF-II, пг/г ткани/ ng/g of tissue	2,3 [1,9; 3,5]	7,9 ¹ [6,8; 8,6]	2,8 ² [2,1; 3,8]	14,65 ^{1,2} [14,3; 15,1]
FGF-21, пг/г ткани/ ng/g of tissue	42,9 [40,2; 44,1]	103,2 ¹ [82,5; 120,3]	126,7 ¹ [125,4; 140]	76,1 ¹ [55,1; 90,5]

Примечание: ¹ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; ² – различия статистически значимы по сравнению с группой 2.

Notes: ¹ – statistically significant compared to the control group; ² – statistically significant compared to group 2.

существенные изменения изучаемых маркеров. Так, уровни VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 оказались ниже контрольных значений в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно. Содержание TGF- β 1 в ткани легкого крыс этой группы было выше контрольных показателей в 1,9 раза ($p < 0,005$), а рецептор TGF- β R2 не имел значимых отличий. Значимо выше контрольных показателей были значения гормонзависимых факторов роста в ткани легкого этой группы животных: IGF-I – в 1,5 раза ($p < 0,05$), IGF-II – в 6,4 раза, FGF-21 – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время о роли хронической нейрогенной боли в патогенезе злокачественного процесса в легких известно немного, однако существуют сведения об участии ноцицепторов дыхательной системы в управлении воспалением при различных вирусных заболеваниях, а также хронической обструктивной болезни легких [13, 14]. Ноцицепторные нейроны и иммунные клетки периферического барьера (кожа, легкие) играют ключевую роль в защите организма от опасностей окружающей среды [15]. Иннервирующие легкие ноцицепторные сенсорные нейроны обнаруживают вредные воздействия и, следовательно, защищают организмы, вызывая кашель, боль и бронхоконстрикцию, тем самым защищая организм [16]. Литературные данные, связанные с изучением патогенетических факторов при легочных заболеваниях, весьма разрозненны. Однако имеются сведения, подтверждающие идею о том, что при различных патологиях легких, включая и злокачественные опухоли легких, изменения происходят как в сенсорной, так и в вегетативной иннервации [14]. Ряд исследователей предполагает, что одним из ключевых факторов патогенеза легочных заболеваний является нарушение взаимодействия ноцицепторов с иммунной системой, в результате угнетения которой ухудшается прогноз течения легочных заболеваний [17, 18].

В нашем исследовании была осуществлена трансплантация саркомы M1 в легкое путем внутривенного введения животным с существующей хронической нейрогенной болью, что привело к последующему возникновению опухолевого очага и его росту (группа 4), которую невозможно было осуществить ложно оперированным животным (группа 3). Полагаем, что факт приживления саркомы M1 в легком стал возможным благодаря изменившейся под влиянием ХНБ местной функциональной активности системы факторов роста. А это, в свою очередь, может свидетельствовать о снижении противоопухолевой защиты у животных под влиянием ХНБ, позволяющем осуществить приживление клеток саркомы M1 в нетипичном для них сайте. Ранее нами были выявлены особенности функционирования этой системы в коже

мышей линии C57BL/6 на фоне ХНБ, способствующие увеличению злокачественного потенциала меланомы B16/F10 [11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ХНБ оказала существенное влияние на содержание факторов роста в легком, при этом наблюдалось снижение уровня VEGF-A и его рецептора 1-го типа, но повышение остальных показателей – TGF- β 1 с рецептором, IGF-I, IGF-II, и FGF-21. Практически аналогичные изменения выявлены у животных группы 4, у которых на фоне ХНБ был инициирован рост саркомы M1 в легком.

Исследования *in vitro* подтвердили, что VEGF-A широко распространен в легочной ткани, особенно в альвеолярном эпителии, и играет важную роль в развитии и созревании легких [19]. Достаточно неожиданным оказалось снижение уровня VEGF-A при росте M1 в легком под действием ХНБ, так как известно, что рост опухоли требует генеза новых кровеносных сосудов [20, 21]. Опубликованные результаты по исследованию функции VEGF при физиологических и патологических процессах в легочной ткани достаточно противоречивы. Имеются как доказательства того, что VEGF-A может способствовать фиброгенезу [22], так и клинические данные, показывающие репаративную роль VEGF-A в легких, предполагающую протекторную функцию VEGF-A против развития чрезмерного легочного фиброза в результате повреждения легких [23]. Предполагается, что такие противоречивые результаты могут быть связаны с различными изоформами VEGF-A, и большую роль в этом могут играть хронические стрессорные воздействия [19]. Альтернативный сплайсинг экзона 8 VEGF-A приводит к образованию различных изоформ с изменением соотношения антиноцицептивной изоформы VEGF-A xxx b (выбор сайта дистального сплайсинга экзона 8b) или ноцицептивной VEGF-A xxx a (выбор проксимального сайта сплайсинга), которые могут иметь противоположные функции [24]. При этом изменения в профилях экспрессии и передачи сигналов VEGF-A сопряжены с рядом ангиогенных патологий, таких как диабет, артрит и рак, которые связаны с развитием хронической боли [24].

В доступной отечественной литературе информации о содержании факторов роста в ткани легких при различной патологии практически нет. Однако исследование факторов роста в сыворотке крови больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, проведенное Л.И. Афтанасом и соавт. (2018), показало снижение уровня VEGF-A, на фоне повышения TGF и FGF у больных, по сравнению со здоровыми лицами [25]. Эти исследования согласуются с результатами, полученными в нашей работе.

Можно сказать, что одностороннее снижение уровня VEGF-A и его рецептора 1 типа при

ХНБ и росте саркомы М1 при внутривенной перевивке свидетельствует о недостаточности знаний о роли данного фактора роста, возможности его протекторного действия (по крайней мере в ткани легкого) при опухолевом росте, что может быть связано как с его ролью в синаптической передаче, так и с иммунной системой, а также с процессами клеточного старения [26–28]. В дыхательных путях ноцицепторы активно взаимодействуют с иммунными клетками, что приводит к изменению количества Т-клеток в легких, а это, в свою очередь, приводит к подавлению, в частности, защитной функции иммунитета, направленного против летальной пневмонии [16].

Существенным отличием группы животных с ХНБ (группа 2) от внутривенного введения саркомы М1 (группа 3) оказалось отсутствие повышения уровня инсулиноподобных факторов роста в легком у последних. Известно, что передача сигналов IGF модулирует развитие и дифференцировку многих типов клеток легких, включая базальные клетки дыхательных путей, альвеолярные эпителиальные клетки и фибробласты [8]. Кроме того, IGF участвуют в канцерогенезе, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию клеток, а эпидемиологические исследования показали положительную связь между циркулирующим IGF-1 и различными видами злокачественных новообразований, такими как рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак и рак простаты [29]. Предполагают, что биологические эффекты, стимулирующие злокачественный процесс в легком, регулируются IGF, который локально синтезируется мезенхимальными клетками легкого и воздействует аутокринным или паракринным способом [29]. У животных с саркомой М1 на фоне ХНБ отмечался рост содержания в легком уровня IGF-I и IGF-II, который сопровождался ростом опухоли. В отличие от этого, только внутривенное введение опухолевых клеток не способствовало росту в легком саркомы М1.

В патологических процессах легких наряду с аномальной передачей сигналов IGF участвует и TGF- β [8], рост содержания которого в легких крыс был установлен в данном исследовании при ХНБ,

у животных с внутривенным введением саркомы М1, а также при развитии злокачественного процесса на фоне ХНБ. TGF- β является ключевым игроком в процессе фиброза и онкогенеза, так как регулирует множество биологических процессов, включая эмбриогенез, клеточную дифференцировку, органогенез и иммунные реакции [30].

Снижение уровня VEGF-A и повышение содержания TGF- β 1 и его рецептора на фоне ХНБ могло способствовать формированию в легком условий гипоксии на фоне снижения иммунитета, что обеспечивало микроокружение, благоприятное для возникновения и прогрессирования злокачественного процесса, в результате чего нетипичная внутривенная перевивка саркомы М1 оказалась успешной. Известно, что гипоксия индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование посредством сложного механизма, опосредуя различные пути, такие как TGF- β , PI3k/Akt, Wnt и Jagged/Notch. Одновременно гипоксическая среда имеет огромное значение в ангиогенезе, стимулируя рост сосудов через HIF-1 α /VEGF ось [31].

Заключение

Таким образом, ХНБ, вызванная двусторонней перевязкой седалищного нерва, прямо или опосредованно повлияла на содержание в легком ряда факторов роста, в результате чего клеточный гомеостаз изменился настолько, что стала возможна перевивка «не типичной» в нормальных физиологических условиях саркомы М1. Очевидно, что одними из основных факторов, повлиявших на «приживание» злокачественных клеток, оказались VEGF-A, TGF- β 1 и инсулиноподобные факторы – IGF-I и IGF-II. Снижение содержания первого и повышение остальных привели к тому, что молекулярные процессы повреждения альвеолярных эпителиальных клеток не уравновешивались регенеративными процессами. Кроме того, следует признать участие VEGF в патофизиологии боли и необходимость его исследования в качестве терапевтической мишени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen Y., Mathy N.W., Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (Review). *Mol Med Rep.* 2018; 17(6): 8019–30. doi: 10.3892/mmr.2018.8922.
2. Liu Y., Tian P. Progress of Bevacizumab in Malignant Pleural Effusion Caused by Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019 Feb 20; 22(2): 118–124. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.07.
3. Miyazono K., Katsuno Y., Koinuma D., Ehata S., Morikawa M. Intracellular and extracellular TGF- β signaling in cancer: some recent topics. *Front Med.* 2018 Aug; 12(4): 387–411. doi: 10.1007/s11684-018-0646-8.
4. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10; 20(20): 5002. doi: 10.3390/ijms20205002.
5. Papageorgis P. Complex Interplay Between Aging and Cancer: Role of TGF- β Signaling. *Crit Rev Oncog.* 2017; 22(3–4): 313–321. doi: 10.1615/CritRevOncog.2017025134.

6. Zhang Y., Alexander P.B., Wang X.F. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Apr 3; 9(4): a022145. doi: 10.1101/cshperspect.a022145.
7. Morty R.E., Königshoff M., Eickelberg O. Transforming growth factor-beta signaling across ages: from distorted lung development to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6(7): 607–13. doi: 10.1513/pats.200908-087RM.
8. Wang Z., Li W., Guo Q., Wang Y., Ma L., Zhang X. Insulin-Like Growth Factor-1 Signaling in Lung Development and Inflammatory Lung Diseases. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 19; 2018: 6057589. doi: 10.1155/2018/6057589.
9. Shi Y., Wang S., Peng H., Lv Y., Li W., Cheng S., Liu J. Fibroblast Growth Factor 21 Attenuates Vascular Calcification by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Apoptosis in Rats. *Int J Biol Sci.* 2019 Jan 6; 15(1): 138–147. doi: 10.7150/ijbs.28873.
10. Zhang S., Yu D., Wang M., Huang T., Wu H., Zhang Y., Zhang T., Wang W., Yin J., Ren G., Li D. FGF21 attenuates pulmonary fibrogenesis through ameliorating oxidative stress in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jul; 103: 1516–1525. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.100.

11. *Кум О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Тренички Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.* Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017; 2(53): 14–20. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. some mechanisms of increasing malignancy of B16/F10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017; 2(53): 14–20. (in Russian)].
12. *Кум О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Тренички Л.К., Котиева И.М., Шалашиная Е.В., Ишонина О.Г.* Способ стимуляции хронической болью злокачественного роста в легких крыс. Патент РФ № 2676641. Заявл. 05.04.2018; Опубли. 9.01.2019. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shalashnaya E.V., Ishonina O.G. Method of stimulating chronic pain of malignant growth in lung rats. The patent of the Russian Federation № Appl. 2676641. Publ. 9.01.2019. (in Russian)].
13. *Talbot S., Abdulnour R.E., Burkett P.R., Lee S., Cronin S.J., Pascal M.A., Laedermann C., Foster S.L., Tran J.V., Lai N., Chiu I.M., Ghasemlou N., DiBiase M., Roberson D., Von Hehn C., Agac B., Haworth O., Seki H., Penninger J.M., Kuchroo V.K., Bean B.P., Levy B.D., Woolf C.J.* Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. *Neuron.* 2015 Jul 15; 87(2): 341–54. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007.
14. *Zaccone E.J., Udem B.J.* Airway Vagal Neuroplasticity Associated with Respiratory Viral Infections. *Lung.* 2016; 194(1): 25–9. doi: 10.1007/s00408-015-9832-5.
15. *Veiga-Fernandes H., Mucida D.* Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. *Cell.* 2016 May 5; 165(4): 801–11. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.041.
16. *Baral P., Umans B.D., Li L., Wallrapp A., Bist M., Kirschbaum T., Wei Y., Zhou Y., Kuchroo V.K., Burkett P.R., Yipp B.G., Liberles S.D., Chiu I.M.* Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nat Med.* 2018; 24(4): 417–26. doi: 10.1038/nm.4501.
17. *Riol-Blanco L., Ordovas-Montanes J., Perro M., Naval E., Thiriot A., Alvarez D., Paust S., Wood J.N., von Andrian U.H.* Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasisiform skin inflammation. *Nature.* 2014 Jun 5; 510(7503): 157–61. doi: 10.1038/nature13199.
18. *Kashem S.W., Riedl M.S., Yao C., Honda C.N., Vulchanova L., Kaplan D.H.* Nociceptive Sensory Fibers Drive Interleukin-23 Production from CD301b+ Dermal Dendritic Cells and Drive Protective Cutaneous Immunity. *Immunity.* 2015 Sep 15; 43(3): 515–26. doi: 10.1016/j.immuni.2015.08.016.
19. *Barratt S.L., Blythe T., Jarrett C., Ourradi K., Shelley-Fraser G., Day M.J., Qiu Y., Harper S., Maher T.M., Oltean S., Hames T.J., Scotton C.J., Welsh G.I., Bates D.O., Millar A.B.* Differential Expression of VEGF-Axxx Isoforms Is Critical for Development of Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 15; 196(4): 479–493. doi: 10.1164/rccm.201603-0568OC.
20. *Schliekelman M.J., Taguchi A., Zhu J., Dai X., Rodriguez J., Celiktas M., Zhang Q., Chin A., Wong C.H., Wang H., McFerrin L., Selamat S.A., Yang C., Kroh E.M., Garg K.S., Behrens C., Gazdar A.F., Laird-Offringa I.A., Tewari M., Wistuba I.I., Thiery J.P., Hanash S.M.* Molecular portraits of epithelial, mesenchymal, and hybrid States in lung adenocarcinoma and their relevance to survival. *Cancer Res.* 2015; 75(9): 1789–800. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2535.
21. *Zhu H., Zhang S.* Hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor signaling activation correlates with response to radiotherapy and its inhibition reduces hypoxia-induced angiogenesis in lung cancer. *J Cell Biochem.* 2018 Sep; 119(9): 7707–7718. doi: 10.1002/jcb.27120.
22. *Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U., Cottin V., Flaherty K.R., Hansell D.M., Inoue Y., Kim D.S., Kolb M., Nicholson A.G., Noble P.W., Selman M., Taniguchi H., Brun M., Le Maulff F., Girard M., Stowasser S., Schlenker-Herzeg R., Disse B., Colard H.R.; INPULSIS Trial Investigators.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2071–82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
23. *Kearns M.T., Dalal S., Horstmann S.A., Richens T.R., Tanaka T., Doe J.M., Boe D.M., Voelkel N.F., Taraseviciene-Stewart L., Janssen W.J., Lee C.G., Elias J.A., Bratton D., Tuder R.M., Henson P.M., Vandivier R.W.* Vascular endothelial growth factor enhances macrophage clearance of apoptotic cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Apr 1; 302(7): L711–8. doi: 10.1152/ajplung.00116.2011.
24. *Hulse R.P.* Role of VEGF-A in chronic pain. *Oncotarget.* 2017 Feb 14; 8(7): 10775–776. doi: 10.18632/oncotarget.14615.
25. *Афтанас Л.И., Шнагина Л.А., Комова О.С., Шнагин И.С., Кузнецова Г.В., Паначева Л.А., Камнева Н.В., Ерихова С.М.* Клеточно-молекулярные особенности воспаления и выживаемости больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в условиях воздействия неорганической пыли. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018; 38(6): 35–43. [Aftanas L.I., Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Panacheva L.A., Kamneva N.V., Erikhova S.M. Inflammation cell-molecular features and survival in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease from silica dust exposure. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2018; 38(6): 35–43. (in Russian)]. doi: 10.15372/SSMJ20180606.
26. *Nowacka-Chmielewska M.M., Paul-Samojedny M., Bielecka-Wajdman A.M., Barski J.J., Obuchowicz E.* Alterations in VEGF expression induced by antidepressant drugs in female rats under chronic social stress. *Exp Ther Med.* 2017 Feb; 13(2): 723–730. doi: 10.3892/etm.2017.4022.
27. *Parikh P., Wicher S., Khandalavala K., Pabelick C.M., Britt R.D.R., Prakash Y.S.* Cellular senescence in the lung across the age spectrum. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019 May 1; 316(5): L826L842. doi: 10.1152/ajplung.00424.2018.
28. *Ackermann M., Stark H., Neubert L., Schubert S., Borchert P., Lintz F., Wagner W.L., Stiller W., Wielpütz W., Hoefler A., Haverich A., Mentzer S.J., Shah H.R., Welte T., Kuehnel M., Jonigk D.* Morphomolecular motifs of pulmonary neovascularization in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2020 Mar 12; 55(3): 1900933. doi: 10.1183/13993003.00933-2019.
29. *Shanmugalingam T., Bosco C., Ridley A.J., Van Hemelrijck M.* Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer Med.* 2016 Nov; 5(11): 3353–3367. doi: 10.1002/cam4.871.
30. *Morikawa M., Derynck R., Miyazono K.* TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 May 2; 8(5): a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873.
31. *Tirpe A.A., Gulei D., Ciorte S.M., Crivii C., Berindan-Neagoe I.* Hypoxia: Overview on Hypoxia-Mediated Mechanisms with a Focus on the Role of HIF Genes. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 5; 20(24): 6140. doi: 10.3390/ijms20246140.

Поступила/Received 13.05.2020
Принята в печать/Accepted 28.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Бандовкина Валерия Ахтымовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: valeryana@yandex.ru. SPIN-код: 8806-2641. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5047-1541. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Тренички Лидия Константиновна, лаборант-исследователь лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2052-1248. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3581-8531. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

ВКЛАД АВТОРОВ

Франциянц Елена Михайловна: разработка концепции и дизайна научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: анализ и критический пересмотр данных с внесением дополнений.

Каплиева Ирина Викторовна: анализ и критический пересмотр данных с внесением дополнений.

Трепитаки Лидия Константиновна: статистический анализ.

Черярина Наталья Дмитриевна: статистический анализ.

Нескубина Ирина Валерьевна: оформление и техническое редактирование статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Deputy General Director for Science, Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Valerija A. Bandovkina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: valerryana@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Irina V. Kaplieva, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Lidija K. Trepitaki, Research Assistant, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Natalia D. Cheryarina, Laboratory Assistant, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7395-3086.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena M. Frantsiyants: concept and design of the study, drafting of the manuscript, final approval for publication.

Valerija A. Bandovkina: critical revision for the important intellectual content.

Irina V. Kaplieva: critical revision for the important intellectual content.

Lidija K. Trepitaki: statistical analysis.

Natalia D. Cheryarina: statistical analysis.

Irina V. Neskubina: technical editing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-76-81
УДК: 616.441-006.6-089.87:616.428-073.432.19

Для цитирования: Паршин В.С., Веселова А.А., Медведев В.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Ультразвуковая оценка лимфатических узлов шеи I–VII уровней у лиц, перенесших тиреоидэктомию по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-76-81.

For citation: Parshin V.S., Veselova A.A., Medvedev V.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Levels I–VII following thyroidectomy for papillary thyroid cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 76–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-76-81.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ШЕИ I–VII УРОВНЕЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ТИРЕОИДЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.С. Паршин, А.А. Веселова, В.С. Медведев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. E-mail: parshin@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Введение. Метастазы в лимфатических узлах шеи могут возникать у больных папиллярным раком щитовидной железы не только среди пациентов с впервые установленным диагнозом, но и среди лиц, перенесших тиреоидэктомию. **Цель исследования** – оценить возможности ультразвукового исследования шеи в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи I–VII уровней среди лиц, перенесших оперативное лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы. **Материал и методы.** Выполнено ультразвуковое исследование всех уровней шеи на аппарате Sonoline Antares линейным датчиком с частотой 7,5–13 МГц в В-режиме, режимах энергетического и цветового доплеровского картирования и панорамного сканирования, обеспечивающее наиболее точную оценку локализации метастаза. Выявлены регионарные метастазы. Удаленные при реоперациях узлы оценены гистологическим методом. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи I–VII уровней выполнено 2875 больным, перенесшим в различных регионах РФ тиреоидэктомию и поступившим для проведения радиойодтерапии. **Результаты.** Среди 2875 больных папиллярным раком щитовидной железы, перенесших тиреоидэктомию, метастазы в лимфатические узлы шеи обнаружены ультразвуковым методом у 267 (9,2 %) человек. Метастазы локализовались только в VI уровне – у 70 (2,4 %), во II–III–IV – у 150 (5,21 %), только в VB – у 32 (1,11 %), одновременно в VI и во II–III–IV уровнях – у 15 (0,52 %) больных. В остальных уровнях шеи (I, VA, VII) метастазы отсутствовали. Одиночные метастазы во все уровни обнаружены у 7,5 % больных из 2875 человек, множественные – у 1,2 %, конгломераты – у 0,6 %. Одиночные метастазы в VI уровне наблюдали в 56 (1,9 %), во II–III–IV – в 125 (4,3 %), в VB – в 29 (1,0 %) случаях. Множественные метастазы в VI уровне выявлены у 11 (0,38 %), во II–III–IV – у 21 (0,73 %), в VB – у 3 (0,1 %) пациентов. Средний размер метастазов составил $2,1 \pm 1,6$ см. **Выводы.** Метастазы в лимфатические узлы шеи среди лиц, перенесших тиреоидэктомию, являются доказанным фактом. Ультразвуковое исследование шеи, выполняемое на фоне рубцовых изменений, является базовым методом диагностики, так как позволяет визуализировать метастаз и обеспечивает определение его локализации. Максимальное количество метастазов наблюдается во II–III–IV уровнях, реже – в VI и VB уровнях. Преобладает одиночный характер метастазирования.

Ключевые слова: папиллярный рак, щитовидная железа, реоперации, метастазы, ультрасонография, гистологические данные.

LEVELS I–VII FOLLOWING THYROIDECTOMY FOR PAPILLARY THYROID CANCER

V.S. Parshin, A.A. Veselova, V.S. Medvedev, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia
10, Marshala Zhukova Street, 249031-Obninsk, Russia. E-mail: parshin@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Introduction. Cervical lymph node metastases can occur not only in patients when they are first diagnosed with papillary thyroid cancer but also in patients who have undergone thyroidectomy. Objective. **The aim of this study** was to assess the potential utility of neck ultrasound in diagnosing cervical lymph node metastases (levels I–VII) in patients who underwent surgical treatment for papillary thyroid cancer. **Material and Methods.** B-mode sonography of all nodal levels in the neck was performed using a linear array transducer in the frequency range of 7.5–13 MHz, power mapping and panoramic scan to locate regional lymph node metastases. All lymph nodes removed during reoperations were submitted for histological evaluation. Sonographic examinations of cervical lymph nodes of the levels I–VII were performed in 2875 patients who had undergone thyroidectomy in different regions of the Russian Federation. The patients were admitted to our clinic to receive radioactive iodine therapy. All neck levels were assessed by ultrasound. **Results.** Sonography revealed cervical lymph node metastases in 267 (9.2 %) of 2875 patients with papillary thyroid cancer who had undergone thyroidectomy. Nodal metastasis in level VI only occurred in 70 (2.4 %) patients, in levels II–III–IV only in 150 (5.21 %), in level VB only in 32 (1.11 %), and at the same time in level VI and in levels II–III–IV in 15 (0.52 %) patients. There were no metastases in levels I, VA, VII of the neck. Solitary metastases to all levels were found in 7.5 %, multiple metastases in 1.2 %, and conglomerates in 0.6 % of cases. Solitary metastases in level VI were noted in 56 (1.9 %), in levels II–III–IV in 125 (4.3 %), and in level VB in 29 (1.0 %) patients. Multiple metastases in level VI were detected in 11 (0.38 %), in levels II–III–IV in 21 (0.73 %), and in level VB in 3 (0.1 %) patients. Median metastasis size was 2.1 ± 1.6 cm. **Conclusion.** Post-thyroidectomy patients were found to have cervical lymph node metastases. Ultrasound scanning of the neck should be considered a key examination if there are cicatricial changes as it enables to identify metastasis and to determine its location. The maximal number of metastases was noted in levels II–III–IV. Cervical lymph node metastases occurred less frequently in the central level and level VB. The predominant metastatic pattern was solitary. There was an essential difference in metastatic spread to cervical lymph nodes between post-thyroidectomy patients and patients who were first diagnosed with papillary thyroid cancer.

Key words: papillary cancer, thyroid gland, reoperations, cervical metastases, sonography, histological findings.

Введение

Появление метастазов в лимфатических узлах шеи среди лиц, перенесших оперативное лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), является признанным фактом [1–10]. В литературе предлагается оценивать локализацию метастазов согласно рекомендациям Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи, в которых выделяют VII уровней лимфатических узлов (ЛУ): I уровень – подбородочные и поднижнечелюстные ЛУ, II уровень – верхняя яремная группа, III уровень – средняя яремная группа, IV уровень – нижняя яремная группа, V уровень – ЛУ бокового треугольника шеи, VI уровень – передние шейные ЛУ, VII – ЛУ верхнего средостения. При этом I, II, V уровни делятся на подуровни А и В [11]. Это обеспечивает сопоставимость получаемой информации о частоте метастазов, удается оценивать факторы прогноза, анализировать безрецидивную выживаемость и т. д.

Оценка лимфатических узлов – категория N по классификации TNM в 8-й редакции не терпела изменений, они подразделяются на N_x, N₀, N_{1a}, N_{1b}. Именно этими критериями пользовались в настоящей работе [12]. Выполнение профилактических шейных лимфодиссекций при ПРЩЖ в VI и II–III–IV, VB уровнях расширило наши представления о частоте метастазирования рака щитовидной железы [13, 14]. Клинически они не проявляются. Наличие микрометастазов устанавливается только после гистологического исследования удаленных лимфатических узлов. Более того, микрометастазы могут замещать не весь лимфатический узел, а только его часть. В то же время микрометастаз может разрушать капсулу узла и распространяться в окружающую ткань или в просвет сосудов [15].

С появлением ультразвуковой диагностики увеличилась выявляемость регионарных рецидивов ПРЩЖ [8, 13]. Количество работ по оценке

ультразвукового метода в диагностике метастазов у оперированных больных по уровням шеи крайне ограничено [14].

Цель исследования – оценить возможности ультразвукового исследования шеи в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи I–II–III–IV–V–VI–VII уровней среди лиц, перенесших оперативное лечение по поводу папиллярного рака щитовидной железы.

Материал и методы

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи I–VII уровней выполнено 2875 больным, перенесшим тиреоидэктомию по поводу ПРЩЖ в различных регионах Российской Федерации. Ультрасонография проводилась на аппарате Sonoline Antares линейным датчиком с частотой 7,5–13 МГц в В-режиме, режимах энергетического и цветового доплеровского картирования и панорамного сканирования, обеспечивающих наиболее точную оценку локализации метастаза. При исследовании лимфатических узлов шеи пациент располагался в горизонтальном положении с подложенным под плечи и частично под шею жестким валиком с запрокинутой кзади головой. Обследование начинали с оценки V уровня противоположной стороны от врача, при этом голова пациента повернута на 10–15° в противоположную сторону. Далее последовательно осматривали II, III и IV уровни слева. На 3-м этапе исследования сканировали правую половину шеи, вначале осматривали V уровень, затем II, III, IV уровни. Затем приступали к оценке I уровня, от края нижней челюсти до подъязычной кости, и, спускаясь ниже подъязычной кости до грудины, оценивали VI уровень. Заключительным этапом являлся осмотр VII уровня шеи. Все уровни ЛУ шеи следует оценивать в строгой последовательности, УЗИ каждого уровня лимфатических узлов необходимо проводить в поперечной и продольной плоскостях, поднимаясь датчиком от нижней до верхней границы уровня и от его переднего до заднего края.

Лицам с метастазами, выявленными при ультразвуковом исследовании, выполнена реоперация. Селективная шейная диссекция VI уровня выполнена 70 больным, II–III–IV уровней – 150, VB уровня – 32 больным, II–III–IV и VI уровней – 15 пациентам.

Все выявленные метастазы при ультразвуковом исследовании и дополнительно удаленные при операции лимфатические узлы верифицированы гистологическим методом. Локализацию метастазов по ультразвуковым данным определяли в рамках рекомендаций Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Оценили количество больных с метастазами во все уровни, только в VI уровень, только во II–III–IV уровни, в VB уровень и одновременно в VI и во II–III–IV уровни. Рассмо-

трена частота одиночных и множественных метастазов по уровням лимфатических узлов шеи.

Результаты

При УЗИ лимфатических узлов шеи 2875 больных, перенесших оперативное лечение по поводу ПРЩЖ и поступивших для радиойодтерапии, было выявлено 267 (9,2 %) человек с метастазами в ЛУ шеи различных уровней (табл. 1). При этом метастазы наблюдали в VI, II–III–IV, VB уровнях, либо они локализовались одновременно в нескольких уровнях. Поражение лимфатических узлов не выявлено в I, VII и VA уровнях.

Наиболее часто метастазы локализовались в ЛУ II–III–IV уровней – у 150 (5,2 %) больных, только в VI уровне – у 70 (2,4 %), в VB уровне – у 32 больных (1,1 % из 2875) и одновременно в VI и во II–III–IV уровнях – у 16 (0,5 %) пациентов. Таким образом, наиболее часто лимфогенные метастазы у ранее оперированных больных наблюдали во II–III–IV уровнях.

Локализуясь в том или ином уровне, метастазы носили одиночный, множественный характер или были представлены конгломератами (табл. 2). Одиночные метастазы выявили у 216 (7,5 %), множественные – у 35 (1,2 %) пациентов. В 16 (0,5 %) случаях метастазы сливались в конгломераты, в которых определить число пораженных узлов не представлялось возможным.

При анализе частоты одиночных, множественных метастазов и конгломератов по уровням шеи установлено, что во всех уровнях шеи преобладали одиночные метастазы (табл. 3). Так, в VI уровне они выявлены в 1,94 %, во II–III–IV – в 4,34 %, в VB – в 1,0 % случаев. Множественные метастазы – в 0,38 %, 0,73 %, 0,1 % наблюдений соответственно. Конгломераты локализовались в нескольких уровнях, максимальная протяженность конгломерата составила 12,6 см.

Метастазы были обнаружены в сроки от 2,5 до 18 мес после тиреоидэктомии. Оценить объем оперативного лечения на лимфатических коллекторах шеи по представленным эпикризам оказалось невозможно.

Обсуждение

Регионарные рецидивы ПРЩЖ в виде метастазов в лимфатические узлы VI, II–III–IV, V уровней шеи являются распространенным явлением [2, 3, 7, 8, 9]. Одной из причин возникновения метастазов считается сохранение скрытых, клинически не проявляемых микрометастазов в лимфатических узлах VI и II–III–IV уровней шеи, не удаленных при первой операции [5, 10]. Именно по этой причине широко дискутируется вопрос о выполнении профилактических шейных лимфодиссекций [2, 4].

Стандартный подход к определению уровней лимфатических узлов шеи позволяет сопоставлять собственные результаты с публикациями на

Таблица 1/Table 1

Количество больных с метастазами в лимфатические узлы шеи различных уровней
Number of patients with cervical lymph node metastases of different levels

Уровни шеи/Levels of the neck	Число больных/Number of patients (n=2875)
VI уровень/Level VI node	70 (2,43 %)
II–III–IV уровни/Levels II–III–IV nodes	150 (5,21 %)
VB уровень/Level VB node	32 (1,11 %)
Одновременно в VI и во II–III–IV уровнях/ Simultaneously to levels VI and II–III–IV nodes	15 (0,52 %)
Всего/Total	267 (9,23 %)

Таблица 2/Table 2

Количество больных с одиночными, множественными метастазами и конгломератами во все уровни шеи
The number of patients with solitary, multiple metastases and conglomerates in all levels of the neck

Вид метастазов/Type of metastases	Число больных/Number of patients (n=2875)
Одиночные метастазы/Solitary metastases	216 (7,48 %)
Множественные метастазы /Multiple metastases	35 (1,21 %)
Конгломераты/Conglomerates	16 (0,54 %)
Всего/Total	267 (9,23 %)

Таблица 3/Table 3

Количество больных с одиночными, множественными метастазами и конгломератами в различных уровнях шеи
The number of patients with solitary, multiple metastases and conglomerates in different levels of the neck

Уровни шеи/ Levels of the neck	Одиночные/ Solitary	Множественные/ Multiple	Конгломераты/ Conglomerates	Всего/ Total
VI уровень/Level VI node	56 (1,94 %)	11 (0,38 %)	3 (0,10 %)	70 (2,4 %)
II–III–IV уровни/ Levels II–III–IV nodes	125 (4,34 %)	21 (0,73 %)	4 (0,13 %)	150 (5,21 %)
VB уровень/Level VB node	29 (1,0 %)	3 (0,1 %)	–	32 (1,1 %)
Одновременно в VI и во II–III–IV уровнях/ Simultaneously to levels VI and II–III–IV nodes	6 (0,2 %)	–	9 (0,31 %)	15 (0,5 %)
Всего/Total	216 (7,48 %)	35 (1,21 %)	16 (0,54 %)	267 (9,2 %)

эту тему [12]. Уровни шеи в настоящей работе оценивали в рамках рекомендаций Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи [13].

Нами обобщен материал по ультразвуковому обследованию 2875 больных, поступивших в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России для радиойдтерапии. По результатам ультрасонографии шеи метастазы обнаружены у 267 (9,2 %) больных. Ультразвуковой метод позволил точно указать локализацию метастаза. Все больные реоперированы. Наличие метастаза верифицировано гистологическим методом. Ранее пациенты перенесли тиреоидэктомию, и на шее имелись рубцовые изменения, которые затрудняли выполнение классической пальпации.

Частота выявленных метастазов – 9,2 % – не является самой высокой. В ряде работ [2, 3, 4, 7, 10, 11] этот показатель колеблется в пределах от 1,2 до 19,9 %. По нашим данным, метастазы не обнаружены в I, VII и Va уровнях. Наиболее часто метастазы локализовались во II–III–IV уровнях – 5,2 %. Только в VI уровне метастатическое поражение ЛУ выявлено в 2,4 %, в VB уровне – в 1,1 %, одновременно в VI и II–III–IV уровнях – в 0,5 % случаев. По данным литературы, среди 136 больных рецидив в VI уровне наблюдали в 7,4 %, во II–III–IV уровнях – в 10,3 %, в двух уровнях одновременно – в 2,2 % [11]. J. Liu et al. [6] указывают, что среди 172 больных рецидив в VI уровне обнаружен в 3 %, во II–III–IV уровнях – в 4 %.

При анализе данных литературы о частоте метастазов в лимфатических узлах среди лиц с впервые выявленным ПРЦЖ можно заключить, что мак-

симальное количество лимфогенных метастазов наблюдается в VI уровне шеи, далее во II–III–IV [1, 17–19]. Наши результаты свидетельствуют о том, что рецидивный ПРЩЖ развивается по своим законом: первоначально метастазы возникают во II–III–IV уровнях и далее в VI.

Ультразвуковой метод зарекомендовал себя как базовый в диагностике метастазов в ЛУ шеи. Кроме того, всем пациентам выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковой навигацией, которая обеспечила цитологическую

верификацию метастатического поражения ЛУ в 100 % случаев.

Заключение

Ультразвуковое исследование шеи, выполняемое на фоне рубцовых изменений, служит базовым методом диагностики, так как позволяет визуализировать метастаз и обеспечивает определение его локализации. Максимальное количество метастазов возникает во II–III–IV уровнях, реже в VI и VB уровнях шеи. Преобладает одиночный характер метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Джатин Ша, Пател С.Д., Сингх Б. Хирургия и онкология головы шеи. Перевод под ред. И.В. Решетова. М., 2016. 838 с. [Jatin S., Patel S.D., Singh B. Surgery and oncology of the head of the neck. Moscow, 2016. 838 p. (in Russian)].

2. Choi S.Y., Cho J.K., Moon J.H., Son Y.I. Metastatic Lymph Node Ratio of Central Neck Compartment Has Predictive Values for Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016 Mar; 9(1): 75–9. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.75.

3. Kim J.W., Roh J.L., Gong G., Cho K.J., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Recurrence in patients with clinically early-stage papillary thyroid carcinoma according to tumor size and surgical extent. Am J Surg. 2016 Sep; 212(3): 419–425. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.12.015.

4. Joo J.Y., Jin J., Seo S.T., Lim Y.C., Rha K.S., Koo B.S. Recurrence in regional lymph nodes after total thyroidectomy and neck dissection in patients with papillary thyroid cancer. Oral Oncol. 2015 Feb; 51(2): 164–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.004.

5. Lim Y.C., Liu L., Chang J.W., Koo B.S. Lateral lymph node recurrence after total thyroidectomy and central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer without clinical evidence of lateral neck metastasis. Oral Oncol. 2016 Nov; 62: 109–113. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.010.

6. Liu J., Xu Z., Li Z., Zhang Z., Tang P., Liu S. Long-term outcomes of observation for clinically negative central compartment lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Dec; 272(12): 3801–4. doi: 10.1007/s00405-014-3453-0.

7. Lee J., Song Y., Soh E.Y. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. J Korean Med Sci. 2014 Jan; 29(1): 48–52. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.48.

8. Бочкарева О.В., Синюкова Г.Т., Костякова Л.А., Пилипчук И.А., Циклаури В.Т. Современные возможности ультразвуковой диагностики местных и регионарных рецидивов рака щитовидной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22(1): 29–36. [Bochkareva O.V., Sinyukova G.T., Kostyakova L.A., Piliptchuk I.A., Tsiklauri V.T. Contemporary potentials of ultrasound diagnosis of local and regional recurrence of thyroid cancer. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2011; 22(1): 29–36. (in Russian)].

9. Савенок Э.В., Минакова Е.С., Рыжих О.В., Панов Е.Д., Караетян Е.А. Анализ частоты рецидива и метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2015; 1: 19–21. [Savenok E.V., Minakova E.S., Ryzhikh O.V., Panov E.D., Karapetyan E.A. Analysis of relapse rate and metastases of high differentiated thyroid cancer. Head and neck tumors. 2015; 1: 19–21. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2015-1-19-21.

10. Lee C.W., Gong G., Roh J.L. Intraoperative diagnosis of central compartment lymph node metastasis predicts recurrence of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically node-negative lateral neck and may guide extent of initial surgery. World J Surg. 2015 Jan; 39(1): 194–202. doi: 10.1007/s00268-014-2800-z.

11. Субраманиан С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17(3): 54–59. [Subramanian S., Lyubaev V.L., Brzhezovskiy V.Z., Aidarbekova A.A. Classification of neck lymphnodes: the need for adapting the contemporary classification in oncology practice. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2006; 17(3): 54–59. (in Russian)].

12. Брайерли Дж.Д., Госпадорович М.К., Виттекинд К. TNM Классификация злокачественных опухолей. М., 2018. 344 с. [Brierly J.D., Gospadorovich M.K., Wittekind K. TNM Classification of malignant tumors. Moscow, 2018. 344 p. (in Russian)].

13. Hughes D.T., Doherty G.M. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. Cancer Control. 2011; 18(2): 83–8. doi: 10.1177/107327481101800202.

14. Hwang H.S., Orloff L.A. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. Laryngoscope. 2011 Mar; 121(3): 487–91. doi: 10.1002/lary.21227.

15. Gong Y., Yang J., Yan S., Su A., Liu F., Gong R., Zhu J., Li Z. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy. Medicine (Baltimore). 2018 Sep; 97(36): e12263. doi: 10.1097/MD.00000000000012263.

16. Lee H.S., Roh J.L., Gong G., Cho K.J., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Risk Factors for Re-recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. World J Surg. 2015 Aug; 39(8): 1943–50. doi: 10.1007/s00268-015-3052-2.

17. Бэскин Г.Дж., Дуик Д.С., Левин Р.Э. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. М., 2018. 432 с. [Baskin G.J., Duik D.S., Levin R.E. Ultrasound examination of the thyroid gland. Moscow, 2018. 432 p. (in Russian)].

18. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and Risk. 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)]. doi: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

19. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полыхов С.А., Решетов И.В., Фатьянова 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 Yu.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 Yu.S. The history of radiation therapy (part I). Biomedical Photonics. 2019; 8(1): 52–62. (in Russian)]. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62.

Поступила/Received 02.10.2019
Принята в печать/Accepted 23.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Паршин Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3352-9051. AuthorID (РИНЦ): 132609. ORCID: 0000-0002-0104-481X.

Веселова Анастасия Алексеевна, аспирант, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7586-1265.

Медведев Виктор Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3641-8162. AuthorID (РИНЦ): 381076. ORCID: 0000-0001-9457-3034.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Researcher ID (WOS): N-8221-2017. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Researcher ID (WOS): O-4234-2017. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Паршин Владимир Сергеевич: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Веселова Анастасия Алексеевна: набор клинического материала, анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Медведев Виктор Степанович: разработка концепции научной работы, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

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

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir S. Parshin, MD, Professor, Head of the Department of Diagnostic Ultrasound and Minimally Invasive Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0104-481X.

Anastasia A. Veselova, Postgraduate, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7586-1265.

Victor S. Medvedev, MD, Professor, Head of the Department of Radiosurgical Therapy with Sealed Radionuclides, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9457-3034.

Sergey A. Ivanov, MD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-8221-2017. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director General of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-4234-2017. Author ID (Scopus): 6602709853. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Vladimir S. Parshin: study conception, data collection, analysis of the study results, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Anastasia A. Veselova: data collection, analysis of the study results, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Victor S. Medvedev: study conception, analysis of the study results, drafting of the manuscript.

Sergey A. Ivanov: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study analysis, 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: *Чичеватов Д.А., Калентьев В.В., Глухов А.Е.* Резекция артерий в хирургии рака поджелудочной железы: опыт одного учреждения. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 82–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-82-87.

For citation: *Chichevatov D.A., Kalentev V.V., Glukhov A.E.* Arterial resection in pancreatic cancer surgery: a single-center experience. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 82–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-82-87.

РЕЗЕКЦИЯ АРТЕРИЙ В ХИРУРГИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПЫТ ОДНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Д.А. Чичеватов¹, В.В. Калентьев², А.Е. Глухов¹

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия¹
Россия, 440060, г. Пенза, ул. Стасова 8А. E-mail: chichevatov69@mail.ru¹
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Пенза, Россия²
Россия, 440066, г. Пенза, пр. Строителей 37А²

Аннотация

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) с пластикой сосудов по поводу рака поджелудочной железы выполняется примерно в 20 % случаев. В то время как резекция и пластика верхней брыжеечной вены является рутинно выполняемой операцией, целесообразность резекции артерий при ПДР остается предметом дискуссии. **Цель исследования** – оценить непосредственные и отдаленные результаты выполнения панкреатодуоденальных резекций с пластикой различных артерий. **Материал и методы.** Проанализированы результаты 89 панкреатодуоденальных резекций и панкреатодуоденэктомий, выполненных по поводу злокачественных опухолей периампулярной локализации II–IV стадий. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 8,2$ года. Ангиопластических операций было 18 (20,2 %), из них 7 артериопластик. **Результаты и обсуждение.** В группе пациентов ($n=7$), перенесших резекцию артерии, послеоперационные осложнения развились в 5 (71,4 %) случаях, у 71 больного, которым выполнялись ПДР без пластики артерии и/или вены, осложнения возникли в 29 (40,8 %) наблюдениях ($p=0,229$). Послеоперационная летальность составила 1 (14,3 %) и 3 (4,2 %) случая соответственно ($p=0,319$). Медиана безрецидивной выживаемости при артериопластических операциях составила 5,0 мес (95 % ДИ 2,4–7,6 мес), при стандартных вмешательствах – 12,3 мес (95 % ДИ 9,2–15,4 мес) (log-rank test, $p=0,011$); медиана общей выживаемости – 8,0 мес (95 % ДИ 3,7–12,3 мес) и 21,8 мес (95 % ДИ 15,9–27,7 мес) (log-rank test, $p=0,011$). **Выводы.** Показатели безрецидивной и общей выживаемости значимо хуже при панкреатодуоденальных резекциях с артериопластикой, что, возможно, связано с малой выборкой пациентов. Необходимо проведение масштабных исследований с целью изучения непосредственной и отдаленной эффективности ПДР с ангиопластическим компонентом, выполненных по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, резекция артерии, ангиопластика.

ARTERIAL RESECTION IN PANCREATIC CANCER SURGERY: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Д.А. Chichevatov¹, V. V. Kalentev², A.E. Glukhov¹

Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Penza, Russia¹
8A, Stasova Street, 440060, Penza, Russia. E-mail: chichevatov69@mail.ru¹
Regional Oncology Health Center, Penza, Russia²
37A, Prospect Stroiteley, 440066, Penza, Russia²

Abstract

Pancreaticoduodenal resection (PDR) with vascular reconstruction is performed in approximately 20 % of pancreatic cancer patients. The superior mesenteric vein resection and reconstruction has become a standard routine surgery, whereas arterial resection during pancreatic surgery is still an issue of controversial debate. **The purpose of the study** was to evaluate short-and long-term outcomes of PDR with reconstruction of various arteries. **Material and Methods.** Outcomes of 89 PDRs and pancreaticoduodenectomies performed in patients with stage II–IV periampullary carcinoma were assessed. The average age of the patients was 63.1 ± 8.2 . There were 18 (20.2 %) PDRs with vascular reconstruction, of them 7 (7.8 %) were arterial resections. **Results.** In patients who underwent artery resection ($n=7$), complications were observed in 5 (71.4 %) cases. Out of 71 patients who underwent PDR without arterial and/or venous resection, 29 (40.8 %) had complications ($p=0.229$). The postoperative mortality rates were 1 (14.3 %) and 3 (4.2 %), respectively ($p=0.319$). The median disease-free survival was 5.0 months (95 % CI 2.4–7.6 months) in the arterial resection group and 12.3 months (95 % CI 9.2–15.4 months) in the standard surgery group (log-rank test, $p=0.011$). The median overall survival was 8.0 months (95 % CI 3.7–12.3 months) in the in the arterial resection group and 21.8 months (95 % CI 15.9–27.7 months) in the standard surgery group (log-rank test, $p=0.011$). **Conclusion.** The disease-free and overall survival rates were significantly worse in the arterial resection group than in the standard surgery group. This is most likely due to a small sample of patients. Further studies are needed to analyze the immediate and long-term treatment outcomes of PDR with arterial resection for pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, pancreatectomy, pancreaticoduodenal resection, arterial resection, vascular reconstruction.

Введение

В последние десятилетия в связи с развитием хирургических технологий расширились показания для ангиопластических операций при панкреатодуоденальных резекциях (ПДР), выполняемых по поводу злокачественных опухолей этой анатомической области. По данным ряда авторов, ангиопластика при ПДР применяется примерно в 20 % случаев [1]. В то время как резекция и пластика верхней брыжеечной и воротной вен прочно вошла в практику хирургов и в настоящее время является рутинно выполняемой операцией, целесообразность резекции верхней брыжеечной артерии остается предметом дискуссии. Это обусловлено не столько техническим усложнением операции, сколько неудовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами. При данных вмешательствах остаются высокими уровень послеоперационных осложнений и летальность при достаточно скромных показателях общей и безрецидивной выживаемости [2].

В современной литературе сообщения о серийных резекциях верхней брыжеечной артерии немногочисленны [1, 3]. По данным J. Santhalingam et al. (2017), проанализировавших в рамках обзора, 10 726 операций за период с 1978 по 2013 г., доля вмешательств, сопровождавшихся резекцией артерий, составила 0,65 % (70 наблюдений) [4]. Ограниченность наблюдений чрезвычайно затрудняет возможность проведения метаанализа для оценки истинных результатов общей выживаемости. По сообщениям D. Dunne et al. (2016), медиана выживаемости при ПДР с ангиопластикой составляет 12–24 мес, 5-летняя выживаемость – 0–15 % [5]. С

другой стороны, применение мультидисциплинарного подхода с использованием современных схем лекарственного лечения сопровождается сравнительными показателями общей выживаемости, что определяет сдержанное отношение специалистов к выполнению ангиопластических панкреатодуоденальных резекций.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты выполнения панкреатодуоденальных резекций с пластикой различных артерий, выполненных в нашем центре.

Материал и методы

В период с 2014 по 2019 г. на базе ГБУЗ ООД г. Пензы было выполнено 89 ПДР и панкреатодуоденэктомий (ПДЭ) по поводу злокачественных опухолей периапулярной локализации. Оперированы 50 (56,2 %) мужчин и 39 (43,8 %) женщин. Возрастной диапазон составил от 37 до 79 лет, средний возраст – $63,1 \pm 8,2$ года. Распределение больных в зависимости от диагноза было следующим: протоковая карцинома поджелудочной железы – 51 (57,2 %), рак двенадцатиперстной кишки – 25 (28,1 %), рак большого дуоденального сосочка – 9 (10,1 %), рак дистального отдела холедоха – 2 (2,2 %), нейроэндокринные опухоли головки поджелудочной железы – 2 (2,2 %). Ангиопластических операций выполнено 18 (20,2 %), из них 7 (7,8 %) пациентам выполнено 8 резекций артерий, в 1 наблюдении резецированы 2 артерии одновременно.

Выполнялись следующие варианты резекций артерий: циркулярная резекция печеночной артерии (ПА) с прямым анастомозом – в 2 случаях;



Рис. 1. Резекция правой печеночной артерии с протезированием

Fig. 1. Resection of the right hepatic artery with prosthesis implantation

протезирование ПА – в 2 (рис. 1); циркулярная резекция верхней брыжеечной артерии с прямым анастомозом – в 2; протезирование верхней брыжеечной артерии – в 1 (рис. 2); резекция верхней брыжеечной артерии с заплатой – в 1 наблюдении (рис. 3). Из 7 пациентов, перенесших резекцию артерии, панкреатоэктомиа выполнена – 3, ПДР – 4 больным. Шесть операций проведено по поводу протоковой карциномы головки поджелудочной железы, 1 – по поводу аденокарциномы двенадцатиперстной кишки. Распределение по стадиям опухолевого процесса, с учетом патоморфологического исследования операционного материала: II стадия – 2 больных; III стадия – 3; IV стадия – 2 пациента. Четвертая стадия была констатирована в связи с метастатическим поражением парааортальных лимфатических узлов по данным послеоперационного гистологического исследования.

Результаты и обсуждение

У 7 пациентов, перенесших резекцию артерии, послеоперационные осложнения развились в 5 (71,4 %) случаях (таблица). В группе больных ($n=71$), которым были выполнены операции без пластики артерии и/или вены, осложнения возникли в 29 (40,8 %) наблюдениях. Различия между группами не являются статистически значимыми ($p=0,229$). Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице.

Таким образом, мы не отметили значимого возрастания частота послеоперационных осложнений при выполнении ангиопластических операций по сравнению со стандартными вмешательствами. Большая доля пациентов с осложнениями в

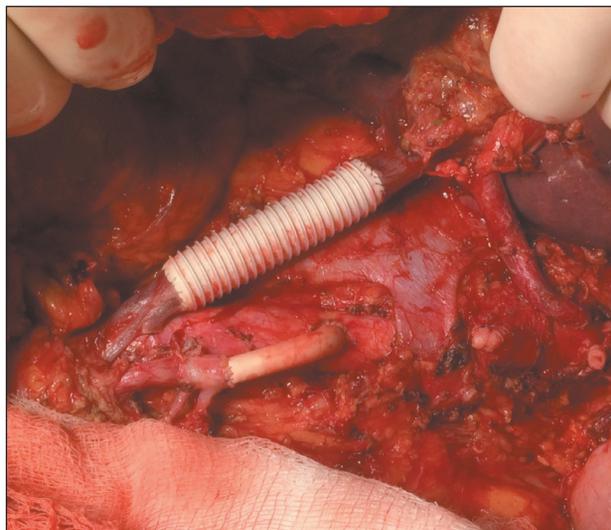


Рис. 2. Одновременная резекция и протезирование верхних брыжеечных сосудов с переключением устья артерии

Fig. 2. Simultaneous resection and prosthesis implantation of the superior mesenteric vessels with switching the orifice of the artery

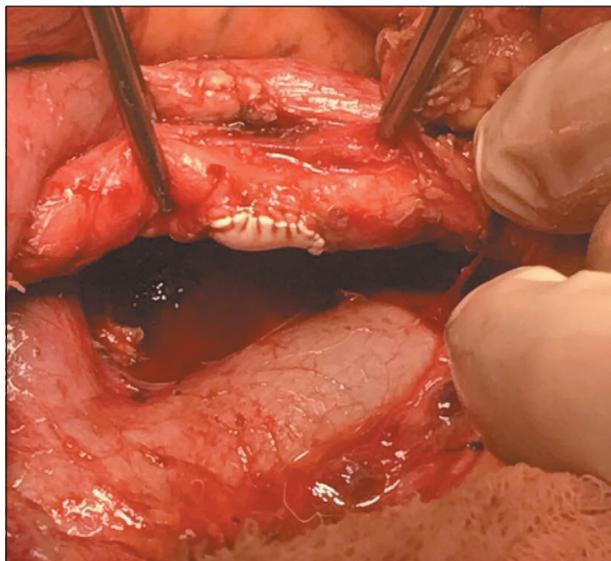


Рис. 3. Краевая резекция верхней брыжеечной артерии с заплатой

Fig. 3. Marginal resection of the superior mesenteric artery with a patch

ангиопластической группе может быть объяснена слишком малой выборкой. По данным литературы, послеоперационные осложнения после ПДР/ПДЭ, включая стандартные радикальные вмешательства, наблюдаются в 15–80 % случаев [6].

Послеоперационная летальность при ангиопластических вмешательствах отмечена в 1 из 7, при стандартных – в 3 из 71 случая, что составило 14,3 % и 4,2 % соответственно ($p=0,319$), различия статистически незначимы. Умерший пациент перенес ПДЭ с одномоментным протезированием верхней брыжеечной артерии и воротной вены.

Таблица/Table

Структура послеоперационных осложнений
Structure of postoperative complications

Осложнение/ Complication	Стандартные операции (n=71)/ Standard surgery (n=71)	Артериопластические операции (n=7)/ Arterioplasic surgery (n=7)
Анастомозит (гастроэнтероанастомоз)/ Anastomosis (gastrointestinal anastomosis)	3 (4,2 %)	1 (14,3 %)
Внутрибрюшное кровотечение/Intraabdominal bleeding	–	1 (14,3 %)
Гастростаз/Gastrostasis	3 (4,2 %)	–
Желудочное кровотечение/Stomach bleeding	3 (4,2 %)	–
Кровотечение из панкреатикоюноанастомоза/ Bleeding from pancreaticojejunostomosis	1 (1,4 %)	–
Мезентериальный тромбоз/Mesenterial arterial thrombosis	1 (1,4 %)	–
Некроз левой доли печени/Necrosis of the left liver lobe	–	1 (14,3 %)
Несостоятельность желчного анастомоза/ Biliary-intestinal anastomosis leakage	4 (5,6 %)	–
Панкреонекроз/Pancreonecrosis	2 (2,8 %)	–
Пептическая язва анастомоза/Gastrointestinal anastomosis ulcer	2 (2,8 %)	–
Печеночная недостаточность/Liver failure	1 (1,4 %)	1 (14,3 %)
Пневмония/Pneumonia	2 (2,8 %)	–
Секреторная диарея/Secretory diarrhea	1 (1,4 %)	–
Фистула В/Pancreaticointestinalanastomosis fistula type B	2 (2,8 %)	–
Фистула С/Pancreaticointestinalanastomosis fistula type C	4 (5,6 %)	–
Эвентрация/Eventration	–	1 (14,3 %)
Всего/Total	29 (40,8 %)	5 (71,4 %)

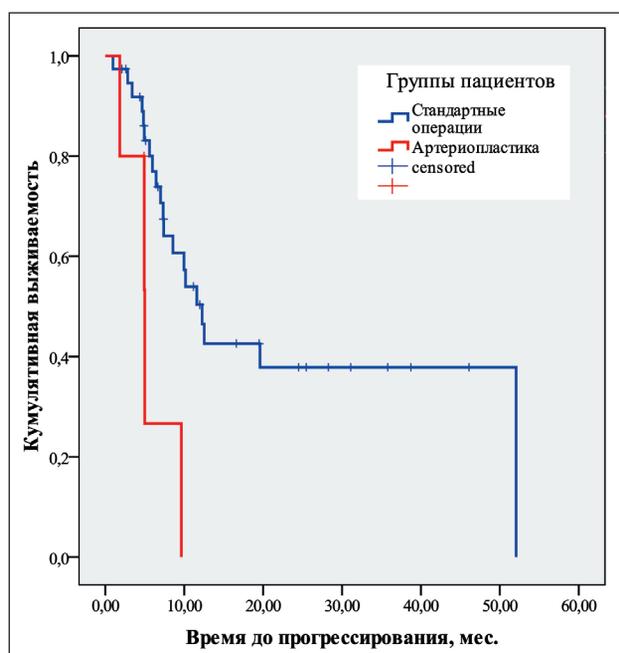


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость, Kaplan–Meier
 Fig. 4. Disease-free survival, Kaplan–Meier

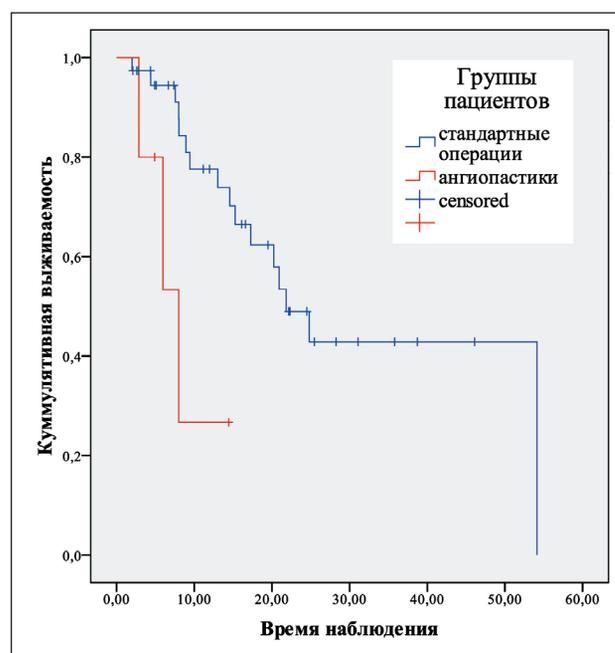


Рис. 5. Общая выживаемость, Kaplan–Meier
 Fig. 5. Overall survival, Kaplan–Meier

В послеоперационном периоде развился некроз анатомической левой доли печени ввиду множественной тромбозомболии из бассейна верхней брыжеечной вены, при этом осложнений со стороны артериального протеза не наблюдалось. После стандартных операций умерло 3 пациента, из них один от мезентериального тромбоза на фоне выраженного атеросклероза, 2 – от панкреонекроза.

Отдаленные результаты проанализированы только у пациентов с протоковой карциномой поджелудочной железы. Установлено, что медиана безрецидивной выживаемости после артериопластических операций составила 5,0 мес (95 % ДИ 2,4–7,6 мес). Аналогичный показатель при стандартных операциях равнялся 12,3 мес (95 % ДИ 9,2–15,4 мес). Различия между группами являются статистически значимыми (log-rank test, $p=0,011$). При стандартных операциях 3-летняя безрецидивная выживаемость составила $37,9 \pm 9,3$ %, в то время как при артериопластических вмешательствах не наблюдалось годичной безрецидивной выживаемости (рис. 4). Таким образом, данный показатель при ПДР с артериопластикой значимо хуже, чем при стандартных операциях. По данным J. Santhalingam et al. (2017), медиана безрецидивной выживаемости в группе артериопластических вмешательств варьировала от 7,5 до 11,5 мес, что сравнимо с показателями выживаемости при проведении химиотерапии [4].

Медиана общей выживаемости при артериопластических операциях составила 8,0 мес (95 % ДИ

3,7–12,3 мес), при стандартных – 21,8 мес (95 % ДИ 15,9–27,7 мес). Различия являются статистически значимыми (log-rank test, $p=0,010$). При этом 3-летняя общая выживаемость составила 14,4 мес и $42,8 \pm 10,4$ % соответственно. Таким образом, данный показатель при ПДР с артериопластикой также значимо хуже, чем при стандартных радикальных вмешательствах. По данным Y. Gong et al. (2013), проанализировавших в рамках мультицентрового исследования результаты 50 артериопластик, медиана общей выживаемости при ПДР с резекцией артерий ($n=43$) составляет – 12,9 мес, при полисосудистых вмешательствах ($n=7$) – 9,2 мес [7].

Заключение

Непосредственные результаты артериопластических панкреатодуоденальных резекций по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы сопоставимы с частотой послеоперационных осложнений и уровнем летальности при стандартных радикальных операциях. Однако показатели безрецидивной и общей выживаемости значимо хуже при панкреатодуоденальных резекциях с артериопластикой, что, возможно, связано с малой выборкой пациентов. Необходимо проведение масштабных исследований с целью изучения непосредственной и отдаленной эффективности ПДР с ангиопластическим компонентом, выполненных по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hackert T, Schneider L, Büchler M.W. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 120207. doi: 10.1155/2015/120207.
2. Marangoni G, O'Sullivan A, Faraj W, Heaton N, Rela M. Pancreatectomy with synchronous vascular resection—an argument in favour. *Surgeon.* 2012 Apr; 10(2): 102–6. doi: 10.1016/j.surge.2011.12.001.
3. Klaiber U, Mihaljevic A, Hackert T. Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb 3; 4: 8. doi: 10.21037/tgh.2019.01.07.
4. Jegatheeswaran S, Baltatzis M, Jamdar S, Siriwardena A.K. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2017 Jun; 19(6): 483–490. doi: 10.1016/j.hpb.2017.02.437.

5. Dunne D, Kleeff J, Yip V, Halloran C., Ghaneh P, Neoptolemos J. Arterial Resection in Pancreatic Cancer. *Pancreatic Cancer.* 2016 Jan; 1–16. doi: 10.1007/978-1-4939-6631-8_72-1.

6. Ho C.K., Kleeff J., Friess H., Büchler M.W. Complications of pancreatic surgery. *HPB (Oxford).* 2005; 7(2): 99–108. doi: 10.1080/13651820510028936.

7. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G, Zhang D., Wu Z, Chen Q, Fan H, Wang Q, Bie P, Wang H. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: a multicenter, retrospective analysis. *PLoS One.* 2013 Aug 2; 8(8): e70340. doi: 10.1371/journal.pone.0070340.

Поступила/Received 15.11.2019
Принята в печать/Accepted 26.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чичеватов Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и урологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Пенза, Россия). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Калентьев Вячеслав Викторович, врач хирургического отделения № 2 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 3235-6383.

Глухов Артем Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии и урологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Пенза, Россия). SPIN-код: 9136-7827.

ВКЛАД АВТОРОВ

Чичеватов Дмитрий Андреевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Калентьев Вячеслав Викторович: сбор и обработка результатов исследования.

Глухов Артем Евгеньевич: сбор и обработка результатов исследования, статистическая обработка результатов исследования, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitrij A. Chichevatov, MD, DSc, Head of the Department of Oncology and Urology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Penza, Russia). E-mail: chichevatov69@mail.ru. Researcher ID (WOS): Q-3647-2017.

Vjacheslav V. Kalentev, MD, Physician, Surgical Department № 2, Regional Oncology Health Center (Penza, Russia).

Artem E. Glukhov, MD, Postgraduate, Department of Oncology and Urology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Penza, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Dmitrij A. Chichevatov: study conception, statistical analysis, critical revision for the important intellectual content.

Vjacheslav V. Kalentev: data collection, data analysis.

Artem E. Glukhov: data collection, data analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96
УДК: 618.19-006.6+616.428]-07

Для цитирования: *Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В., Казарян Л.П., Волкова Ю.И., Багдасарова Д.В., Аблицова Н.В., Скрепцова Н.С., Усов Ф.Н.* Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 88–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96.

For citation: *Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., Starkova M.V., Kazaryan L.P., Volkova Yu.I., Bagdasarova D.V., Ablitsova N.V., Skreptsova N.S., Usov F.N.* Methods for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 88–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Д. Зикиряходжаев^{1,2}, Т.И. Грушина³, М.В. Старкова¹, Л.П. Казарян^{1,2},
Ю.И. Волкова¹, Д.В. Багдасарова¹, Н.В. Аблицова¹, Н.С. Скрепцова¹,
Ф.Н. Усов¹**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия¹

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: mariannastarkova@gmail.com¹
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия²

Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/4²

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия³
Россия, 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, 53³

Аннотация

Цель исследования – представить различные методы диагностики сторожевых лимфатических узлов, рассмотрев их достоинства и недостатки. **Материал и методы.** Проведен поиск статей, опубликованных в базах Pubmed, MedLine, РИНЦ, РГБ за 1970–2018 гг. Из 150 проанализированных публикаций в обзор вошли 50. **Результаты.** В настоящее время биопсия сторожевого лимфатического узла (СЛУ) стала достойной альтернативой традиционной хирургии на лимфатических путях при раннем раке молочной железы (РМЖ). Благодаря данной методике снизилось количество послеоперационных осложнений, вызванных лимфодиссекцией, а качество жизни больных значительно возросло. С момента появления и до настоящего времени накопилось большое количество техник определения СЛУ, каждая из которых имеет свои плюсы и минусы. **Заключение.** Несмотря на большое количество методов детекции СЛУ, вопрос об оптимальной технике в настоящее время остается дискуссионным.

Ключевые слова: рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла, индоцианин зеленый, ферромагнетики, радиоизотопный метод, контрастный метод, КТ-лимфография.

METHODS FOR SENTINEL LYMPH NODE DETECTION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A.D. Zikiryakhodzhaev^{1,2}, T.I. Grushina³, M.V. Starkova¹, L.P. Kazaryan^{1,2},
Yu.I. Volkova¹, D.V. Bagdasarova¹, N.V. Ablitsova¹, N.S. Skreptsova¹,
F.N. Usov¹

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center- branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia¹

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284-Moscow, Russia¹. E-mail: mariannastarkova@gmail.com¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia¹

2, Bolshaya Pirogovskaya Street, 119991-Moscow, Russia²

Moscow Research and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Health Department, Moscow, Russia³

53, Zemlyanoy Val, 105120-Moscow, Russia³

Abstract

Objective: to provide various methods for sentinel lymph node detection considering their advantages and disadvantages. **Material and Methods.** The search of the relevant articles published in Pubmed, MedLine, RINTs, etc. database was conducted. 49 publications from 1970 to 2018 were analyzed. **Results.** Currently, sentinel lymph node biopsy (SLN biopsy) has become a worthy alternative to traditional lymphatic surgery for early breast cancer. SLN biopsy significantly decreases the number of postoperative complications caused by lymphadenectomy and improves the quality of life of cancer patients. So far, a large number of SLN detection techniques have accumulated. Each of these techniques has its own advantages and disadvantages. **Conclusion.** Despite a large number of SLN detection methods, the question of the optimal technique is currently debatable.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node; sentinel lymph node biopsy, indocyanine green, ferromagnetic, radioisotope method, contrast method, CT lymphography.

Концепция биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) основывается на предположении об определенной последовательности метастатического распространения в регионарные лимфатические узлы и анатомических особенностях лимфатического оттока от того или иного органа. При этом сторожевым является один или несколько регионарных лимфатических узлов, в которые в первую очередь попадают опухолевые клетки, мигрирующие с током лимфы. Выполнение биопсии сторожевого лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием позволяет получить представление о распространенности опухолевого процесса. В настоящее время в клинической практике применяются различные методы детекции СЛУ, среди которых можно выделить контрастный, радиоизотопный, флуоресцентный, магнитный методы, контрастную лимфографию, ультразвуковой метод с контрастным усилением.

Контрастный метод

Из всех методов определения СЛУ контрастный метод был один из самых первых, который в 1970 г. впервые предложили К. Kett et al. С помощью введения синего красителя в зону ареолы они отметили, что краситель распределяется в один лимфатический узел, назвав его узлом Зоргиуса, а затем

постепенно в остальные лимфатические узлы, расположенные вокруг подключичной вены [1]. D. Morton, A.E. Giuliano (1990) провели клиническое исследование применения метода контрастирования СЛУ как при меланоме, так и в случае РМЖ с использованием двух различных красителей: Patent blue V или Isosulfan blue [2, 3]. R. Simmons (2001) предложил использовать Methylene blue в качестве более дешевой альтернативы. В настоящее время ведется дискуссия по поводу использования этих трех красителей, в некоторых странах они запрещены к применению из-за наличия серьезных побочных эффектов, в то время как в ряде других стран исследования данных препаратов до сих пор продолжаются.

Iso-sulfan blue (Lymphazurin blue) – первоначально использовался как окрашивающий агент в текстильной, косметической, бумажной и кожаной промышленности [4]. Он хорошо связывается с альбумином и другими белками и поглощается лимфатической системой, что делает его подходящим для выполнения биопсии СЛУ [5]. При его использовании были зарегистрированы такие побочные явления, как: длительная окраска кожных покровов в месте введения, тахикардия, аллергические реакции, включая анафилактический шок, оказание влияния на пульсоксиметрию (прибор

расценивает краситель как дезоксигенированную кровь) [49].

Patent Blue V dye (Alphazurine, Sulfan blue, Patent blue violet, Patent blue pure) – первоначально использовался как пищевой краситель, а также в косметической, текстильной и бумажной промышленности [10]. Рекомендован к использованию ABS (Association of Breast Surgery) для выполнения биопсии СЛУ (БСЛУ) в Великобритании. Его механизм действия и ряд побочных явлений похожи на таковые у Iso-sulfan blue [11, 12].

Methylene blue – темно-зеленый кристаллический порошок, в растворе приобретает темно-синий цвет. Применяется в медицинских целях как диагностический, так и терапевтический препарат. Описаны его побочные реакции, схожие с предыдущими красителями, кроме того, отмечено возникновение некроза кожи и мягких тканей в месте введения агента [13].

Что касается диагностической значимости красителей, то особого внимания заслуживает недавно проведенный метаанализ, включивший в себя 21 исследование, посвященное оценке диагностической значимости красителя как самостоятельно, так и в комбинации с радиоизотопом. По данным метаанализа, средний показатель детекции СЛУ при использовании только красителя составил $85,9 \pm 9,8$ % (65–98 %). При этом при использовании Patent Blue V этот показатель равнялся $83,2 \pm 10,3$ % (65–96 %), Methylene blue – $86,7 \pm 9,3$ % (73–98 %), Iso-Sulfan blue – $86,7 \pm 9,3$ % (73–98 %). Отмечено, что Patent Blue V немного уступает в показателях детекции СЛУ своим конкурентам. Ложноотрицательные результаты при использовании только красителя для БСЛУ составили $11,5 \pm 7,4$ % (0–23 %), в том числе для Patent Blue V – $13,2 \pm 8,4$ % (4–23 %), для Methylene Blue – $6,4 \pm 8,2$ % (4–16 %), для Iso-Sulfan blue – $13,3 \pm 2,0$ % (11–15 %), что свидетельствует о преимуществе при использовании препарата Methylene Blue [14].

При использовании красителя в комбинации с радиоизотопным коллоидом (РК) показатели детекции СЛУ существенно увеличиваются – до $95,0 \pm 5,6$ % (82–100 %). При этом в случае сочетания Patent Blue V и РК средний показатель детекции СЛУ составил $94,7 \pm 5,6$ % (83–100 %), Methylene blue и РК – $97,7 \pm 2,3$ % (94–100 %), Iso-Sulfan blue и РК – $93,4 \pm 7,0$ % (73–98 %). Таким образом, краситель Methylene blue обладает наиболее высокими показателями детекции и наиболее низкими показателями ложноотрицательного результата как при использовании в монорежиме, так и в сочетании с РК [14].

Радиоизотопный метод

Для радиоизотопного метода исследования СЛУ используют коллоид, меченный ^{99m}Tc . Результаты радиоизотопного метода во многом зависят от

размера частиц коллоида и от величины интерстициального давления. Большие частицы (>200 нм) могут задержаться в месте инъекции, а маленькие (<5 нм) могут быстро распределиться не только в «сторожевой», но и в лимфатические узлы второго и третьего порядка. Оптимальным размером частиц считается 10–200 нм. Вид коллоида, используемого для данного метода, зависит от доступности его в каждой стране. Так, в США используют коллоид серы, меченный ^{99m}Tc (размер частиц составляет от 350–5000 нм, после фильтрации через мембрану с порами в 0,1 или 0,2 мм средний размер частиц составляет 100–200 нм), в Европе – человеческий сывороточный альбумин, меченный ^{99m}Tc (средний размер частиц 50–80 нм), в Австралии и Канаде – трисульфид сурьмы, меченный ^{99m}Tc (средний размер частиц 3–30 нм) [15, 16].

Согласно одному из основных метаанализов, включившему в себя данные о 8000 пациентов, которым выполнили биопсию СЛУ с использованием радиоизотопного метода как единственного, средний показатель детекции СЛУ составил 97 %, а среднее значение ложноотрицательного результата – 7,4 % [17]. При комбинации радиоизотопного коллоида и синего красителя отмечено улучшение показателей детекции (ОШ=2,03, 95 % ДИ 1,53–2,69, $p<0,05$). При этом частота ложноотрицательных результатов при комбинации двух методов значительно не изменяется, составляя 7,5 % (95 % ДИ 4,8–11,5 %) [18].

В Российской Федерации в настоящее время нет официально зарегистрированных радиоизотопных коллоидов, однако в рамках клинических исследований и протоколов используют препарат «Технефит» для диагностики сторожевых лимфатических узлов [19]. В 2016 г. в Томском политехническом университете в рамках проекта N 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием- ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием- ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$) с размером частиц 52–77 нм. В клиническом исследовании было доказано, что $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ активно накапливается (по сравнению с зарубежными аналогами до 12 %) в СЛУ и может быть применен с целью их определения [20].

Флуоресцентный метод

Индоцианин зеленый (ICG, Indocyanine green).

В основном данный препарат используется для оценки функции печени, сердечного выброса и реже для оценки перфузии свободных микрохирургических лоскутов. ICG полностью связывается с белками плазмы крови. Для получения эффекта

свечения используется источник света, близкий к инфракрасному диапазону. Данный краситель поглощает свет в диапазоне длины волны примерно 800 нм. При детекции сторожевого лимфатического узла, как правило, вводят от 1 до 5 мл красителя (5–15 мг) подкожно или внутривожно в ретроареолярную или параареолярную зоны. После чего выполняют массаж молочной железы в течение 2–5 мин [21]. Для визуализации свечения используют различные аппараты, такие как Photodynamic Eye (PDE; Hamamatsu, Japan), Fluobeam 800 (Fluoptics, France), Spy Elite (Novadaq, Canada), Vitom Fluorescence Camera (Karl Storz, Germany) и др., позволяющие произвести оценку накопления контраста как в черно-белом свете, так и в цветном [22, 23]. После введения препарата на коже визуализируется светящаяся «дорожка» от места введения в сторону подмышечной впадины, которая облегчает оценку локализации СЛУ. Через 5–10 мин после введения возможно выполнение кожного разреза на 2–3 см дальше от места окончания свечения «дорожки» с целью профилактики разреза лимфатических капилляров и диффузного распределения препарата в операционной ране [24].

Использование метода ICG для определения сторожевого лимфатического узла зарекомендовало себя как простой и эффективный способ. Он используется либо самостоятельно, либо в сочетании с красителем Blue dye или радиоизотопом [25–29]. Во всех исследованиях используют широкий спектр доз ICG, а стандартизация с точки зрения концентрации препарата и введенного объема является важной составляющей оценки эффективности. Несмотря на это, авторы делают вывод, что концентрация препарата <5 мг/мл и объем ≥ 2 мл улучшают показатели детекции СЛУ [29]. Во многих исследованиях авторы использовали сразу несколько методов определения СЛУ на одном пациенте, без учета того, что одна методика может потенцировать или ослаблять другую. В связи с этим, по данным опубликованного метаанализа, показатель детекции сторожевого лимфатического узла с использованием ICG варьировал от 93 % до 100% (объединенный показатель составил 98 %, 95 % ДИ 96–99 %) [30]. Также было отмечено, что метод ICG превосходит контрастный метод с использованием Blue dye в определении СЛУ (фиксированное ОШ 18,37, 95 % ДИ 8,63–39,10; $p=0,0001$) и сопоставим с методом использования радиоизотопного коллоида (случайное ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,03–24,29; $p=0,90$) [31]. В одном из последних опубликованных метаанализов было также подтверждено, что показатели детекции СЛУ одинаковы при использовании метода ICG и метода с радиоизотопным коллоидом (фиксированное ОШ 1,29, 95 % ДИ 0,87–1,80; случайное ОШ 1,32, 95 % ДИ 0,54–3,18) [32]. Кроме того, была выполнена оценка детекции именно метастатически пораженных СЛУ методом ICG и радиоизотопным

методом (случайное ОШ 1,90, 95 % ДИ 0,74–4,86) и выявлено, что в группе ICG детекция метастатических СЛУ выше [32]. В отличие от Blue dye, ICG обладает более мелким размером молекул, что способствует более быстрой его транспортировке по лимфатическим сосудам и накоплению в несколько большем количестве СЛУ, чем в случае с Blue dye (среднее количество удаленных СЛУ при ICG – 3–5,4, при Blue dye – 1–2,4) [31]. Одним из преимуществ ICG перед стандартной техникой является отсутствие его радиоактивности как для пациента, так и для персонала. Однако специальное оборудование, необходимое для визуализации ICG, отличается достаточно высокой стоимостью. Основные противопоказания к использованию ICG – аллергические реакции на препараты йода, гипертиреоз, аденома щитовидной железы.

Флуоресцеин натрия (Fluorescein). Раствор 10 % флуоресцеина натрия является широко доступным и недорогим (в сравнении с ICG) флуоресцентным красителем, который широко применяется в офтальмологии [33] и хирургии злокачественных новообразований головного мозга [34, 35]. Также описано его успешное использование для диагностики СЛУ при колоректальном раке [36]. Для активации данного флуоресцентного красителя необходим только источник синего света, без специального оборудования. Как и в случае ICG, при использовании Флуоресцеина не было описано серьезных побочных эффектов. Флуоресцеин обладает еще более низкой молекулярной массой, чем ICG, что может привести к большему количеству лимфатических узлов, удаленных при биопсии СЛУ. Согласно ранним результатам рандомизированного исследования, показатели детекции СЛУ с помощью Флуоресцеина и Blue dye сопоставимы с показателями детекции СЛУ с помощью стандартной комбинации (использование радиоизотопного коллоида и Blue dye) [37]. Из-за своей небольшой стоимости и простоты воспроизведения данная методика может быть достаточно привлекательной для развивающихся стран и стран, где отсутствует возможность использования других методов детекции СЛУ [21].

Ферромагнетики

Изначально парамагнитные наночастицы использовались в качестве контраста при выполнении МРТ для выявления оккультных метастазов [38, 39]. Эффект накопления наночастиц в опухолевой ткани происходит преимущественно за счет пассивного таргетинга вследствие усиления проницаемости опухолевой ткани. Активно растущая опухолевая ткань, более 2 мм³, нуждается в диффузии питательных веществ и кислорода, за счет чего происходит активный рост питающих сосудов. Постоянный процесс формирования сосудов приводит к истончению их стенок и появлению расширенных щелей между соединениями сосу-

дов, что способствует лучшему проникновению парамагнитных наночастиц в опухолевую ткань и ее лучшей детекции с помощью МРТ [40, 41].

Альтернативным способом использования парамагнитных наночастиц является определение с их помощью СЛУ. Данный метод основан на использовании суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (SPIO – superparamagnetic iron oxide) и портативного магнитометра. Размер наночастиц варьирует от 20 до 60 нм, и, в отличие от стандартной процедуры определения сторожевого лимфатического узла с помощью радиоизотопного коллоида, период от введения препарата до детекции СЛУ составляет от 20 мин до 7 дней. Портативный магнитометр позволяет дистанционно, по аналогии с гамма-датчиком при использовании радиоизотопного коллоида, определить локализацию СЛУ. После подкожного введения раствора SPIO он распределяется, накапливается в СЛУ и окрашивает последний в коричневый цвет, что дополнительно способствует его визуальной детекции во время операции. Интраоперационно ферромагнитный сигнал может быть присутствием металлических инструментов в операционном поле. Основными противопоказаниями к проведению данной процедуры являются аллергические реакции на препараты железа, гемохроматоз, наличие кардиостимулятора и присутствие железных инородных тел в грудной клетке [21]. Согласно метаанализу, включившему в себя 7 наиболее крупных международных исследований, средний показатель детекции сторожевого лимфатического узла с помощью SPIO составляет 96,8 % (94,2–99,0 %), в то время как при стандартной процедуре определения СЛУ с помощью радиоизотопа средний показатель составил 97,1 % (94,4–98,0 %). Таким образом, показатели детекции СЛУ с помощью SPIO не хуже, чем показатели детекции СЛУ с помощью радиоизотопа (разница рисков (PP), – 0,00, ДИ 95 %; $p=0,690$). Общее количество удаленных СЛУ в группе SPIO больше и составило 2113 (1,9 на одного пациента), чем в группе радиоизотопного коллоида, – 2000 (1,8 на одного пациента) (PP – 0,05, 0,03–0,06; $p=0,003$). Ложноотрицательные результаты при стандартной технике наблюдались в 10,9 % (6–22 %), при использовании SPIO – в 8,4 % (2–22%) (PP – 0,03, 0,00–0,06; $p=0,551$). Кроме того, отмечено, что сигнал, поступающий от намагниченных частиц во время операции, значительно ниже, чем при использовании гамма-детектора [42]. Таким образом, одним из преимуществ SPIO перед стандартной техникой является отсутствие его радиоактивности как для пациента, так и для персонала. Возможно, в скором времени этот метод потеснит использование радиоизотопного коллоида, но, к сожалению, данный препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

КТ-лимфография

Данное исследование, разработанное в Японии, является безоперационным методом исследования лимфоузлов. В основном его используют в дополнение к окрашиванию СЛУ с помощью Blue dye или ICG. За сутки до операции выполняют 3D КТ-лимфографию с использованием 4 мл йопамидола, введенного внутривожно в периареолярную область или подкожно в подсосковую зону. После небольшого массажа молочной железы выполняют 3D КТ сканирование с реконструкцией лимфатических узлов и лимфатических протоков. Метастатическими считаются те лимфоузлы, которые не окрасились или окрасились плохо (<50 %) [43]. Другими идентификаторами метастатических лимфоузлов являются дефекты окраски (частичная окраска, пестрая окраска или окраски в виде «клешни краба»), а также расширенные или застойные лимфатические сосуды [44]. Локализацию таких лимфоузлов отмечают на коже и оценивают совпадение со сторожевым лимфоузлом, определенным с помощью метода Blue dye или ICG. Показатель детекции сторожевого лимфоузла с помощью КТ-лимфографии на предоперационном этапе составляет 98–100 %, интраоперационно – 100 % [43–45]. Кроме того, отмечено, что КТ-лимфография имеет достаточно высокий уровень ложноотрицательных и ложноположительных результатов – 17,9 % и 16,4 % соответственно [43]. Несмотря на это, авторы делают выводы, что данная процедура является простым и легко осуществимым дополнением к биопсии СЛУ с помощью красителей и, возможно, в скором будущем, сыграет роль в стадировании подмышечных лимфоузлов без биопсии СЛУ.

CEUS

Contrast-Enhanced Ultrasound Scan (CEUS) – ультразвуковое исследование, усиленное контрастом, подразумевает использование контрастного препарата и ультразвукового аппарата со специальным режимом. Динамические изображения, полученные во время исследования, способствуют определению локализации сторожевого лимфатического узла, по аналогии с предыдущими методами. Ультразвуковые контрастные препараты второго поколения (например, SonoVue фирмы Bracco, Милан, Италия; Definity фирмы Lantheus Medical Imaging, США; и Sonazoid фирмы Daiichi Sankyo, Токио, Япония) состоят из микропузырьков, наполненных различными газами. Препарат Definity содержит газ октафлуоропропан в липидной оболочке, а препарат SonoVue – гексафторид серы (SF6) в фосфолипидной оболочке. SF6 является инертной молекулой, которая не вступает в реакции в организме человека [46]. После разрушения микропузырьков газ SF6 выделяется из организма через легкие без прохождения через печень или почки. Препарат Sonazoid содержит перфторбутан

в гидрогенизированном фосфатидилсерине яйца (HEPS). Несмотря на то, что в мировой литературе не описано ни одного побочного эффекта данного препарата, HEPS может быть воспринят иммунной системой человека как чужеродный белок [47].

Согласно опубликованным данным, для определения СЛУ контрастный препарат (SonoVue 0,2–0,5 мл [48] или Sonazoid 2 мл [49]) вводят внутривенно или подкожно в периареолярную зону в области верхне-наружного квадранта или в подсосковую зону. Затем выполняют массаж молочной железы в течение нескольких минут и с помощью ультразвукового датчика наблюдают распределение микропузырьков по лимфатическим сосудам и их накопление в первом лимфатическом узле. После чего в стандартном режиме серой шкалы выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию или кор-биопсию необходимого лимфоузла [48].

CEUS имеет достаточной большой потенциал для диагностики СЛУ без хирургического вмешательства. Показатель детекции СЛУ варьирует от 70 до 100 %. Авторы метаанализа, включившего

в себя 4 крупных исследования, отмечают, что метод CEUS обладает относительно низким средним показателем чувствительности – 54 % (95 % ДИ 47–61 %) и высоким средним показателем специфичности – 100 % (95 % ДИ 99–100 %). Частота ложноотрицательных результатов составила 8–17 % [50]. Данная методика пока не получила широкого распространения ввиду необходимости оснащения клиник специальным оборудованием и контрастным препаратом.

Заключение

Поиск метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов является перспективным направлением в современной онкологии в связи с тенденцией к индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению. Использование каждой конкретной методики определения сторожевого лимфатического узла во многом зависит от доступности тех или иных диагностических препаратов и от оснащенности клиники.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kett K., Varga G., Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology*. 1970; 1: 3–12.
2. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep; 220(3): 391–8; discussion 398–401. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015.
3. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr; 127(4): 392–9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
4. Cimmino V.M., Brown A.C., Szocik J.F., Pass H.A., Moline S., De S.K., Domino E.F. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy a common event. *Surgery*. 2001; 130(3): 439–42. doi: 10.1067/msy.2001.116407.
5. Albo D., Wayne J.D., Hunt K.K., Rahlfs T.F., Singletary S.E., Ames F.C., Feig B.W., Ross M.I., Kuerer H.M. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001 Oct; 182(4): 393–8. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00734-6.
6. Coleman R.L., Whitten C.W., O'Boyle J., Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol*. 1999 Feb; 70(2): 126–9. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199902)70:2<126::aid-jso12>3.0.co;2-p.
7. Momeni R., Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2004 Apr; 11(4): 434–7. doi: 10.1245/ASO.2004.05.015.
8. Sadiq T.S., Burns W.W., Taber D.J., Damitz L., Ollila D.W. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. *Arch Surg*. 2001 Dec; 136(12): 1433–5. doi: 10.1001/archsurg.136.12.1433.
9. Sprung J., Tully M.J., Ziser A. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Anesth Analg*. 2003 Apr; 96(4): 1051–3. doi: 10.1213/01.ane.0000048709.61118.52.
10. Wöhrl S., Focke M., Hinterhuber G., Stingl G., Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol*. 2004 May; 150(5): 1037–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05931.x.
11. Association of Breast Surgery Guidelines, Association of Breast Surgery; Use of Blue dye for SLNB 2009. 2012; 1–3.
12. Tsopelas C., Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med*. 2002; 10 (43): 1377–1382.
13. Ghiassi S., Sun Y.S., Kim V.B., Scott C.M., Nifong L.W., Roton-do M.F., Chitwood Jr W.R. Methylene Blue Enhancement of Resuscitation After. *J Trauma Acute Care Surg*. 2004; 57(3): 515–521.
14. Peek M.C., Charalampoudis P., Anninga B., Baker R., Douek M. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*. 2017; 5(13): 455–467. doi: 10.2217/fo-2016-0255.
15. Cody H.S. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 1999; 1 (6): 13–22.
16. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Oyen W.J. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2013; 12 (40): 1932–1947.
17. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006; 1 (106): 4–16.
18. He P.S., Li F., Li G.H., Guo C., Chen T.J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review. *BMC Cancer*. 2016; 16: 107. doi: 10.1186/s12885-016-2137-0.
19. Дашиян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. СПб., 2015. 44 с. [Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N. Biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer. SPb., 2015. 44 p. (in Russian)].
20. Doroshenko A., Chernov V., Medvedeva A., Zeltchan R., Slonimskaya E., Varlamova N., Sinilkin I., Skuridin V., Dergilev A. The first experience of using of 99mTc-Al2O3 for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 2016. 135(1): 012011.
21. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care*. 2018; 5 (13): 349–353. doi: 10.1159/000492436.
22. DSouza A.V., Lin H., Henderson E.R., Samkoe K.S., Pogue B.W. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Optics*. 2016; 8 (21): 080901. doi: 10.1117/1.JBO.21.8.080901.
23. Papathelemis T., Jablonski E., Scharl A., Hauzenberger T., Gerken M., Klinkhammer-Schalke M., Scharl S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOM® fluorescence camera. *J BioMed Res Intern*. 2018; 10(6251468): 1–8. doi: 10.1155/2018/6251468.
24. Grischke E.M., Röhm C., Hahn M., Helms G., Brucker S., Wallwiener D. ICG Fluorescence Technique for the Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: Results of a Prospective Open-label Clinical Trial. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015; 9(75): 935–940. doi: 10.1055/s-0035-1557905.
25. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (99m) Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*. 2015; 12(39): 255–266.
26. Samorani D., Fogacci T., Panzini I., Frisoni G., Accardi F.G., Ricci M., Tassinari D. The use of indocyanine green to detect sentinel

nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 1(41): 64–70. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.047.

27. *Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., van der Hiel B., van der Vorst J.R., Liefers G.J., Vahrmeijer A.L.* Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013; 8(100): 1037–1044.

28. *Sugie T., Sawada T., Tagaya N., Kinoshita T., Yamagami K., Suwa H., Toi M.* Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 7(20): 2213–2218.

29. *Xiong L., Gazyakan E., Yang W., Engel H., Hünerbein M., Kneser U., Hirche C.* Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 7(40): 843–849. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.228.

30. *Zhang X., Li Y., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Guan J., Sun Q.* Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 6(11): 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0155597.

31. *Ahmed M., Purushotham A.D., Douek M.* Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014; 8(15): e351–e362. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70590-4.

32. *Sugie T., Ikeda T., Kawaguchi A., Shimizu A., Toi M.* Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early stage breast cancer: a metaanalysis. *Int J Clin Oncol*. 2016; 22(1): 11–17. doi: 10.1007/s10147-016-1064-z.

33. *Marmor M.F., Ravin J.G.* Fluorescein Angiography. *Arch Ophthalmol*. 2011; 7(129): 943.

34. *Okuda T., Kataoka K., Yabuuchi T., Yugami H., Kato A.* Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci*. 2010; 1(17): 118–121.

35. *Okuda T., Yoshioka H., Kato A.* Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters. *J Clin Neurosci*. 2012; 12(19): 1719–1722.

36. *Haven N.* 1% Lymphazurin vs 10% Fluorescein for Sentinel Node Mapping in Colorectal Tumors. *Arch Surg*. 2004; 139: 1180–1184.

37. *Srivatsava A., Suresh J., Ranjan P., Kumar A., Kataria K., Dhar A., Vathulru S.* Fluorescent fluorescein with methylene blue compared to radioactive sulphur colloid with methylene blue: a randomised comparison. *Proc SABCS*. 2017; abstr.: PD2-03.

38. *Harisinghani M.G., Weissleder R.* Sensitive, noninvasive detection of lymph node metastases. *PLoS Med*. 2004; 1: 66. doi: 10.1371/journal.pmed.0010066.

39. *Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., van de Kaa C.H., Weissleder R.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2491–2499. doi: 10.1056/NEJMoa022749.

40. *Белянина И.В., Замай С.С., Коловская О.С., Замай Г.С., Гаранжа И.В., Григорьева В.В., Кичкайло А.С.* Адресная противоопухолевая

терапия с использованием биоконъюгатов магнитных наночастиц с ДНК-аптамерами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016; 101(5): 77–78. [Belyanina I.V., Zamay S.S., Colovskaya O.S., Zamay G.S., Garan-zha I.V., Grigoryeva V.V., Glazyrin Yu. E., Zamay T.N., Kichkaylo A.S. Address antitumor therapy using bioconjugates of magnetic nanoparticles with DNA-aptamers. *Siberian Medical Review*. 2016; 101(5): 77–78. (in Russian)].

41. *Yu M.K., Park J., Jon S.* Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. *Theranostics*. 2012; 1(2): 3–44.

42. *Zada A., Peek M.C.L., Ahmed M., Anninga B., Baker R., Kusakabe M., Douek M.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg*. 2016; 11(103): 1409–19. doi: 10.1002/bjs.10283.

43. *Abe H., Teramoto A., Yamasaki K., Yoneda K., Ogawa M., Kawasaki M., Kameyama M.* The combination of preoperative computed tomography lymphography and intraoperative fluorescence imaging navigation for sentinel lymph node biopsy of early breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (suppl): 567.

44. *Nakagawa M., Morimoto M., Takechi H., Tadokoro Y., Tangoku A.* Preoperative diagnosis of sentinel lymph node (SLN) metastasis using 3D CT lymphography (CTLG). *Breast Cancer*. 2016; 3 (23): 519–524. doi: 10.1007/s12282-015-0597-8.

45. *Yamamoto S., Suga K.* Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography – lymphography: a 12-year study. *Breast Cancer*. 2016; 3 (23): 456–462. doi: 10.1007/s12282-015-0584-0.

46. *Greis C.* Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol*. 2004; 14 (suppl 8): 11–15.

47. *Sidhu P.S., Choi B.I., Nielsen M.B.* The EFSUMB Guidelines on the non-hepatic clinical applications of contrast enhanced ultrasound (CEUS): a new dawn for the escalating use of this ubiquitous technique. *Ultraschall in Med*. 2012; 33: 5–7.

48. *Sever A.R., Mills P., Jones S.E., Cox K., Weeks J., Fish D., Jones P.A.* Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *Am J Rentgenol*. 2011; 2(196): 251–256. doi: 10.2214/AJR.10.4865.

49. *Omoto K., Matsunaga H., Take N., Hozumi Y., Takehara M., Omoto Y., Kawano M.* Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 8(35): 1249–1256.

50. *Moody A.N., Bull J., Culpan A.M., Munyombwe T., Sharma N., Whitaker M., Wolstenhulme S.* Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2017; 11 (72): 959–971. doi: 10.1016/j.crad.2017.06.121.

Поступила/Received 28.11.2019
Принята в печать/Accepted 10.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зикирходжаев Азиз Дилшодович, доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8421-0364. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Грушина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая отделом физических методов лечения, ГАУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5275-6509. ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Старкова Марианна Валентиновна, врач-онколог общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7758-8806. ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Казарян Людмила Павловна, врач-онколог общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ; аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7809-4178. ORCID: 0000-0002-3860-450X.

Волкова Юлия Игоревна, врач-хирург общеклинического отдела, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9309-4790. ORCID: 0000-0001-8187-7450.

Багдасарова Дарья Валерьевна, клинический аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6237-2159. AuthorID (РИНЦ): 1037840. ORCID: 0000-0001-9195-4181.

Аблицова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7989-9604. ORCID: 0000-0002-9509-1931.

Скрепцова Наталья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4675-6773. AuthorID (РИНЦ): 705352. ORCID: 0000-0002-7817-5324.

Усов Федор Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9254-2294. ORCID: 0000-0002-9510-1434.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зикиряходжаев Азиз Дилшодович: анализ научной работы.

Грушина Татьяна Ивановна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Старкова Марианна Валентиновна: разработка концепции научной работы.

Казарян Людмила Павловна: составление черновика рукописи.

Волкова Юлия Игоревна: статистическая обработка.

Багдасарова Дарья Валерьевна: составление черновика рукописи.

Аблицова Наталья Валерьевна: статистическая обработка.

Скрепцова Наталья Сергеевна: разработка концепции научной работы.

Усов Федор Николаевич: разработка концепции научной работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE ATHORS

Aziz D. Zikiryakhodzhaev, MD, DSc, Head of Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7141-2502.

Tatiana I. Grushina, MD, DSc, Head of Department of Physical Treatment Methods, Moscow Research and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Health Department (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0945-4266.

Marianna V. Starkova, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4141-8414.

Lyudmila P. Kazaryan, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; post-graduate, of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3860-450X.

Yulia I. Volkova, MD, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8187-7450.

Daria V. Bagdasarova, Post-graduate, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9195-4181.

Natalia V. Ablitsova, MD, PhD, Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9509-1931.

Natalia S. Skreptsova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound Imaging, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-5324.

Fyodor N. Usov, MD, PhD, Department of Reconstructive Surgery for Breast Cancer, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9510-1434.

AUTHOR CONTRIBUTION

Aziz D. Zikiryakhodzhaev: analysis of the study results.

Tatiana I. Grushina: critical revision for the important intellectual content.

Marianna V. Starkova: study conception.

Lyudmila P. Kazaryan: drafting of the manuscript.

Yulia I. Volkova: statistical analysis.

Daria V. Bagdasarova: drafting of the manuscript.

Natalia V. Ablitsova: statistical analysis.

Natalia S. Skreptsova: study conception.

Fyodor N. Usov: study conception.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Сафронова К.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Кутушева Г.Ф., Чуглова Д.А., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Ульрих Е.А. Нейроэндокринные опухоли шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107.

For citation: Safronova K.V., Artemieva A.S., Nuganen A.O., Kutusheva G.F., Chuglova D.A., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmanceeva A.F., Belyaev A.M., Ulrich E.A. Neuroendocrine tumors of the cervix. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 97–107. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-97-107.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

К.В. Сафронова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, А.О. Нюганен¹, Г.Ф. Кутушева³,
Д.А. Чуглова¹, Н.А. Микая¹, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2},
А.М. Беляев^{1,2}, Е.А. Ульрих^{1,2,4}

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

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: kristina-skalli@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России; г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

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

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России; г. Санкт-Петербург, Россия⁴

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

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных об особенностях этиологии и диагностики, клинической картине и различных подходах в лечении нейроэндокринных опухолей шейки матки. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed и cochrane Library, анализировались публикации с 1980 по 2019 г., 53 из которых были использованы для написания данного обзора. Также в публикации освещены 6 случаев собственных наблюдений в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. **Результаты.** Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются крайне редкими и агрессивными злокачественными новообразованиями нижнего женского полового тракта, среди которых НЭО шейки матки встречаются чаще всего. Из-за редкости этих опухолей в настоящее время отсутствуют стандарты по лечению, основанные на проспективных, хорошо спланированных клинических исследованиях. По этим причинам НЭО представляют собой актуальную проблему для клиницистов. По данным собственных наблюдений, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова средний возраст пациенток ($n=6$) составил 46 лет, возрастной диапазон 32–71 год; распределение по гистотипу: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома – 4, мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома – 2 пациентки. Одна пациентка с IIIA стадией выбыла из наблюдения; из 5 прослеженных 2 пациентки с IIIA и IIB стадией умерли от прогрессирования заболевания через 6 и 11 мес соответственно, 1 пациентка с IB1 стадией после комбинированного лечения находится в ремиссии 16 мес. Две пациентки со IIB стадией в настоящее время продолжают получать первичное лечение. **Заключение.** Основная клиническая проблема заключается в редкой встречаемости данного гистологического подтипа опухоли шейки матки. Выбор тактики лечения решается мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: нейроэндокринные карциномы, нейроэндокринные неоплазии, нейроэндокринные опухоли, шейка матки.

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE CERVIX

K.V. Safronova^{1,2}, A.S. Artemieva¹, A.O. Nuganen¹, G.F. Kutusheva³,
D.A. Chuglova¹, N.A. Mikaya¹, I.V. Berlev^{1,2}, A.F. Urmancheeva^{1,2},
A.M. Belyaev^{1,2}, E.A. Ulrich^{1,2,4}

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, Pesochny, 19775, St-Petersburg, Russia.

E-mail: kristina-skalli@yandex.ru¹

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St-Petersburg, Russia²
41, Kirochnaya Street, 191015, St-Petersburg, Russia²

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia³
6–8, Lev Tostoy Street, 197022, St-Petersburg, Russia³

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia⁴
2, Litovskaya Street, 194100, St-Petersburg, Russia⁴

Abstract

The purpose of the study was to summarize the available data on etiology, diagnosis, clinical symptoms and signs as well as on various approaches to the treatment of neuroendocrine cervical tumors. **Material and Methods.** The relevant sources were searched in the PubMed and cochrane Library systems, and publications from 1980 to 2019 were analyzed, 53 of which were used to write this review. We also included 6 case reports from N.N. Petrov National Research Center of Oncology. **Results.** Neuroendocrine tumors (NETs) are extremely rare and aggressive malignancies of the female genital tract, among which NETs of the cervix are the most common. Due to the rarity of these tumors, there are currently no treatment standards based on prospective, well-planned clinical trials. For these reasons, NETs present a significant therapeutic challenge for clinicians. **Case reports.** Six patients ranged in age from 32 to 71 years, with a median age of 46 years, were diagnosed with large-cell neuroendocrine carcinoma (4 patients) and small-cell neuroendocrine carcinoma (2 patients). One patient with stage IIIA dropped out of the follow-up schedule. Out of 5 followed up patients, 2 patients with stage IIIA and IIB died of disease progression after 6 and 11 months, respectively. One patient with stage IB1 is in remission for 16 months. Two patients with stage IIB continue to receive primary treatment. **Conclusion.** Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare variant of cervical cancer. The choice of treatment options is decided only by a multidisciplinary team of doctors, and further research is required.

Key words: neuroendocrine carcinomas, neuroendocrine neoplasias, neuroendocrine tumors, cervix.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются крайне редкими и агрессивными злокачественными новообразованиями нижнего женского полового тракта, среди которых НЭО шейки матки встречаются чаще всего [1]. Впервые нейроэндокринную карциному шейки матки описал Albores-Saavedra в 1972 г. На долю НЭО приходится 1,4 % всех инвазивных злокачественных опухолей шейки матки, ежегодно в США регистрируется до 200 новых случаев [2, 3]. В мировой литературе, по данным 147 исследований, сообщается о 3 538 случаях НЭО шейки матки [3].

Для нейроэндокринных карцином, в отличие от плоскоклеточных карцином и аденокарцином, характерно наличие лимфоваскулярной инвазии, высокой частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы, а также развитие местных и отдаленных рецидивов. Сам термин «нейроэндокринный» означает, что опухолевые клетки происходят из эмбриональной нейроэктодермы и имеют иммуногистохимический профиль, соответствующий нормальным нейроэндокринным клеткам [4]. Чаще всего НЭО развиваются в желудочно-

кишечном тракте, поджелудочной железе, легких и подразделяются на высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные НЭО [5]. В женском половом тракте эти опухоли наблюдаются редко [6]. По частоте нейроэндокринных опухолей шейки матки на первом месте находится мелко-клеточная нейроэндокринная карцинома (80 %), на втором – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (12 %), затем другие гистологические типы, такие как недифференцированные нейроэндокринные опухоли (8 %) [7].

По мнению D.S. Klimstra et al., дифференцировка нейроэндокринных опухолей определяется секрецией в кровотоки биологически активных веществ, обычно пептидных гормонов или биоаминов, опухолевыми клетками [8]. Большинство нейроэндокринных опухолей происходят из нейроэндокринных клеток, распределенных по кишечнику, эпителию дыхательных путей и парафолликулярных клеток в щитовидной железе. Гипофиз, паращитовидная железа и адреномедуллярные новообразования имеют определенные общие характеристики с этими опухолями, но

рассматриваются отдельно. НЭО обнаруживаются практически во всех тканях организма [9, 10]. Независимо от анатомического расположения клинические и патологические особенности являются общими для нейроэндокринных новообразований, при этом могут добавляться проявления данных опухолей, характерные для органа происхождения.

Высокодифференцированные и низкодифференцированные НЭО представляют собой две разные категории опухолей с различной этиологией, патогенезом, клинической картиной, патоморфологическими особенностями, молекулярными изменениями, прогнозом и ответом на терапию. Высокодифференцированные НЭО обычно диагностируются у пациентов с нейроэндокринными неопластическими синдромами, такими как множественная эндокринная неоплазия, или синдромом фон Хиппеля–Линдау, большинство из них относительно индолентны [4].

По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, Research), в США с 1977 по 2003 г. зарегистрировано 290 женщин с НЭО, 27 527 с плоскоклеточным раком и 5 231 с аденокарциномой шейки матки, с ежегодной заболеваемостью 0,06 на 100 000 женщин, 6,6 на 100 000 женщин и 1,2 на 100 000 женщин соответственно [11]. Последующий ретроспективный анализ выявил 127 332 пациентки с инвазивным раком шейки матки из Национальной базы данных рака за период с 1998 по 2011 г. [12]. Из них у 1896 (1,5 %) женщин была диагностирована нейроэндокринная карцинома шейки матки, у 101 240 (79,5 %) зарегистрирован плоскоклеточный рак, у 24 196 (19,0 %) – аденокарцинома. Пациентки с нейроэндокринными карциномами, по сравнению с больными плоскоклеточным раком, были моложе, большинство белой расы и чаще у них диагностировались распространенные опухолевые процессы. Выявляются также смешанные формы НЭК, ассоциированные с плоскоклеточным раком или аденокарциномой шейки матки [13–15].

Этиология нейроэндокринных опухолей шейки матки до конца не изучена. В литературе есть данные о связи НЭО с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в то время как таковая связь между плоскоклеточной карциномой, аденокарциномой и железисто-плоскоклеточной карциномой шейки матки с ВПЧ научно доказана [16, 17]. М. Alejo et al. в исследовании, включившем 49 случаев нейроэндокринных карцином шейки матки, выявили ДНК ВПЧ, определили их генотипы и связь с гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухоли [18]. В 86 % нейроэндокринных опухолей выявлялась ВПЧ, одиночная инфекция (один тип ВПЧ) была зарегистрирована у 98 %, среди них ВПЧ 16 типа выявлен у 55 % нейроэндокринных опухолей, ВПЧ 18 – у 41 % и 4 % опухолей были положительными для других

типов ВПЧ. При нейроэндокринных опухолях ВПЧ 18 выявлялся в 4 раза чаще, чем иные типы ВПЧ – 41 % против 10 % по сравнению с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой соответственно. Авторы предположили, что более высокая частота ВПЧ 18 типа как в нейроэндокринных опухолях, так и в аденокарциномах указывает на большее сродство ВПЧ 18 к эндокринным железистым клеткам, по сравнению с другими типами ВПЧ. Нейроэндокринные опухоли чаще ассоциируются с сопутствующими железистыми (а не плоскоклеточными) поражениями. Нейроэндокринные карциномы значительно чаще сопровождаются лимфоваскулярной инвазией, именно это характерно для ВПЧ 18-ассоциированных опухолей [19].

По данным Y. Kasuga et al., из 37 случаев низкодифференцированных нейроэндокринных карцином в 72 % выявлен ВПЧ высокого риска (ВПЧ 16 – у 14 %, ВПЧ 18 – у 86 %) [20]. P.E. Castle et al. опубликовали анализ 32 исследований, включивших 403 пациентки с мелко-клеточной нейроэндокринной карциномой, и 9 исследований, включивших 45 случаев крупноклеточной нейроэндокринной карциномы [21]. В 85 % случаев мелкоклеточные карциномы были ВПЧ-ассоциированными, при этом ВПЧ высокого риска (ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18) – у 78 %. В субанализе 5 исследований, включивших 75 пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой, они были ВПЧ-ассоциированы в 100 % случаев, р16 положительны – в 93 %. Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы ВПЧ-ассоциированы у 88 % (ВПЧ 16 и/или ВПЧ 18 – 86 %).

Возможная связь между нейроэндокринными карциномами шейки матки и ВПЧ является очень важной находкой, поскольку развитие злокачественных заболеваний предотвратимо с помощью вакцинации против ВПЧ. Это также открывает перспективы применения иммунотерапии или терапевтических вакцин для лечения женщин с этим заболеванием.

До 2017 г. классификация нейроэндокринных опухолей шейки матки была аналогична классификации эндокринных опухолей легких и тимуса. В настоящее время НЭО шейки матки рассматривается отдельно. В статье, опубликованной J.Y. Kim et al. в 2017 г., интерпретирована классификация ВОЗ 2014 г. и гистологическая дифференцировка опухоли относительно митотической активности и индекса пролиферации опухоли (Ki67). НЭО шейки матки представлены высококодифференцированными нейроэндокринными неоплазиями (НЭН), НЭО G1 (также известные как типичный карциноид), НЭО G2 (также известные как атипичный карциноид) и НЭО G3, низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами (НЭК), включающими мелкоклеточные НЭК и крупноклеточные НЭК (табл. 1) [5].

Таблица 1/Table 1

**Дифференцировка нейроэндокринных неоплазий шейки матки [5]
Differentiation of neuroendocrine neoplasms of the cervix [5]**

Классификация/дифференцировка/ Classification	Митотический индекс ¹ / Mitotic index ¹	Индекс Ki67 ² / Ki67 index ²
Высокодифференцированные НЭН/Highly differentiated NEN		
НЭО G1/Neuroendocrine tumors G1	<2/10	≤2
НЭО G2/Neuroendocrine tumors G2	2–20	3–20
НЭО G3 ³ /Neuroendocrine tumors G3 ³	>20	>20
Низкодифференцированные НЭН/Low-grade NEN		
НЭК G3/ NEC G3	>20	>20
Мелкоклеточные карциномы/Small cell carcinomas		
Крупноклеточные карциномы/Large cell carcinomas		

Примечание: ¹ – митотический индекс, основан на оценке митозов в 50 полях зрения (на большом увеличении микроскопа; 0,2 мм² каждое) в областях с более высокой клеточной плотностью; выражается в количестве митозов на 10 полей (митоз/2мм²); ² – индекс пролиферации Ki67: основан на оценке ≥500 опухолевых клеток в областях с наиболее выраженным ядерным окрашиванием (так называемые горячие точки); ³ – НЭТ G3 определяется как НЭТ с индексом пролиферации Ki67/митотическим индексом >20 и без морфологических особенностей мелкоклеточной НЭК или крупноклеточной НЭК. НЭН – нейроэндокринная неоплазия, НЭТ – нейроэндокринная опухоль, НЭК – нейроэндокринная карцинома.

Note: ¹ – mitotic index: based on an assessment of mitosis in 50 fields of view (high magnification microscope; 0.2 mm² each) in areas of higher cell density; expressed in the number of mitoses per 10 fields (mitosis/2mm²); ² – Ki67 proliferation index: based on an assessment of ≥500 tumor cells in areas with the most pronounced nuclear staining (so-called hot spots); ³ – NET G3 is defined as NET with a proliferation index Ki67/mitotic index >20 and no morphological features of small cell NEC or large cell NEC. NEN – neuroendocrine neoplasia, NET – neuroendocrine tumor, NEC – neuroendocrine carcinoma.

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак характеризуется монотонной популяцией клеток с овоидным или немного вытянутым гиперхромным ядром со скудной слабовыраженной цитоплазмой, высокой митотической активностью и наличием апоптотических телец, также могут присутствовать артефакты сдавления (crush-феномен), фрагментация ядер, а также некрозы. Наиболее характерен диффузный тип роста, может также быть представлен гнездный, трабекулярный, псевдогландулярный и другие типы роста.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак характеризуется наличием крупных полигональных клеток с низким ядерноцитоплазматическим соотношением, ядра которых с грубым хроматином и с крупными ядрышками. Для крупноклеточной карциномы также характерна высокая митотическая активность, солидный, трабекулярный, псевдогландулярный типы роста [22].

Положительное иммуногистохимическое окрашивание нейроэндокринных маркеров, таких как синаптофизин (SYN), хромогранин (CHG), CD56 (N-CAM) и нейрон-специфическая энолаза (NSE), является диагностическим признаком НЭК. Для установления диагноза рекомендуется позитивное окрашивание как минимум двух нейроэндокринных маркеров. SYN и CD56 являются наиболее чувствительными маркерами. Однако в некоторых случаях мелкоклеточная НЭК не экспрессирует нейроэндокринные маркеры.

T. Giorgaze et al. рекомендуют для диагностики НЭК жидкостную цитологию с использованием иммуноцитохимической панели нейроэндокринных маркеров (синаптофизин, хромогранин и CD56),

помимо цитокератина и p16 [23]. В центре им. М.Д. Андерсона разработан алгоритм диагностики нейроэндокринных карцином шейки матки. Он заключается в проведении тщательного гинекологического обследования, включая ректовагинальное обследование и ПЭТ/КТ-сканирование для клинического стадирования. Магнитно-резонансная томография или ультразвуковое исследование органов малого таза выполняется перед хирургическим лечением, для локализованных форм НЭК с целью оценки местного распространения заболевания, в то время как при местнораспространенной форме заболевания – для планирования лучевой терапии [7]. Выполнение МРТ головного мозга рекомендовано только при наличии метастазов в легких или печени, либо неврологических симптомов.

Стадирование нейроэндокринных карцином осуществляется по той же системе FIGO 2018 г., которая применяется и для других форм злокачественных новообразований шейки матки.

Мелкоклеточную нейроэндокринную карциному следует дифференцировать от других мелкоклеточных опухолей, которые могут метастатически поражать шейку матки, таких как лимфома, меланома, нейробластома, рабдомиосаркома и саркома Юинга. Также необходим дифференциальный диагноз с мелкоклеточным типом плоскоклеточного рака. Диффузная ядерная позитивность p63 информативна для подтверждения мелкоклеточного типа плоскоклеточной карциномы, а не мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, хотя иногда мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома могут проявлять ядерную иммунореактивность p63 [24, 25].

Наиболее часто пациентки предъявляют жалобы на аномальное кровотечение из половых путей и посткоитальные выделения, иногда на боль в животе или дизурию [26, 27]. Клиническое проявление «карциноидного синдрома» встречается крайне редко, несмотря на нейроэндокринное происхождение этих опухолей [28–31]. При гинекологическом осмотре может выявляться опухолевое поражение шейки матки (от 0,5 до 11 см в диаметре). Сами образования, как правило, большие, иногда с «бочкообразным» видом [26, 32].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома проявляется чрезвычайно агрессивным биологическим поведением, с высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному распространению, с последующей высокой смертностью даже среди пациенток, у которых диагностирована ранняя стадия заболевания [23, 27, 33, 34]. Наиболее распространенными участками отдаленных метастазов являются метастазы в кости, головной мозг, печень и костный мозг [11, 35]. Таким образом, пациенткам с подтвержденной мелкоклеточной НЭЖ рекомендуется выполнить дополнительные методы диагностики (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ, остеосцинтиграфию и др.) с целью исключить метастазы в кости, печень, головной и костный мозг [35].

Средний возраст пациенток с мелкоклеточной нейроэндокринной карциномой составляет от 37 до 46 лет (возрастной диапазон: 14–78 лет) [27, 34, 36–40]. По мнению ряда авторов, наиболее важным прогностическим фактором является стадия опухоли [11, 32, 36–38, 40].

J.K. Chan et al. сообщили о результатах лечения 34 пациенток в медицинском центре Калифорнийского университета в Ирвине (США) [41]. Медиана общей выживаемости составила 31 мес для I–IIA FIGO стадий против 10 мес для стадий IIB–IV. В исследование O. Zivanovic et al. включено 17 больных, получавших лечение в Онкологическом центре Мемориал Слоан Кеттеринг (США). Общая выживаемость составляла 31,2 мес для стадий IA1–IB2 по сравнению с 6,4 мес для стадий IIB–IV [40]. В ретроспективном тайваньском исследовании, включавшем 104 пациентки с I стадией, 19 – с IIA стадией, 23 – с IIB стадией, 9 – с III стадией, 24 – с IV стадией, средняя безрецидивная выживаемость составила 16,0 мес, общая выживаемость – 24,8 мес [42].

При оценке регионарных лимфоузлов у пациенток, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, наличие метастатических лимфатических узлов диагностировано в 45–57 % и лимфоваскулярная инвазия примерно в 80 % случаев [32, 43, 44]. Общая 5-летняя выживаемость варьировала от 14 до 67 % для всех стадий, колеблясь от 30 до 60 % для ранних стадий и от 0 до 17 % для поздних стадий [13, 41, 43–45].

Кроме состояния лимфатических узлов [43, 46], другими не менее значимыми прогностическими

факторами являются размер опухоли [37, 38, 41, 43], глубина инвазии [46], лимфоваскулярная инвазия [46] и отрицательный край резекции [41]. В исследовании A. Bermúdez et al. 5-летняя общая выживаемость при опухолях менее 4 см составила 76 % против 18 % при НЭЖ более 4 см [43]. Общая выживаемость у пациенток с неизменными лимфатическими узлами составила 72 % против 11 % у пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов [43, 46].

В исследовании SEER (США) 2008 г. независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости, помимо стадии, были возраст и раса [11]. При крупноклеточных нейроэндокринных карциномах средний возраст пациенток колеблется от 37 до 57 лет (диапазон – 21–75 лет) [28, 46–50]. Данный тип опухоли проявляет агрессивное биологическое поведение с высоким риском рецидива и отдаленного метастазирования даже на ранних стадиях заболевания, большинство пациенток умирают в течение 2–3 лет после постановки диагноза [41–44, 51, 52]. H. Rhemtula et al. сообщили, что 3 из 5 пациенток умерли в течение 6 мес [50]. J.R. Embry et al. при анализе 62 случаев крупноклеточной НЭЖ обнаружили, что I стадия FIGO была у 58 % пациенток, II – у 16 %, III – у 2 %, IV – у 8 %, не стадированы – 16 % [49]. Медиана общей выживаемости для всех стадий составила 16,5 мес (диапазон – 0,5–151 мес): для I стадии – 19 мес, для II стадии – 17 мес, для III стадии – 3 мес, для IV стадии – 1,5 мес. Стадия опухоли была независимой прогностической переменной при многофакторном анализе.

Пока не разработаны рекомендации по лечению нейроэндокринных карцином шейки матки. Современный комплексный подход, объединяющий радикальную гистерэктомию, системную химиотерапию и лучевую терапию, в основном экстраполирован из данных, полученных при лечении нейроэндокринных карцином легкого [41–44, 51, 52].

Исследование C.V. Gilks et al. включало 12 пациенток с крупноклеточными НЭЖ, из них IA2 стадия была у 2, IB стадия – у 9, IIA стадия – у 1 больной [47]. Всем пациенткам выполнена радикальная гистерэктомия с последующей адьювантной химиотерапией в 8 случаях, дополненной послеоперационной лучевой терапией в 2 случаях. В течение 6–24 мес наблюдения у 7 пациенток был зарегистрирован рецидив опухоли, все умерли от прогрессирования заболевания.

T.C. Krivak et al. описали 2 случая НЭЖ шейки матки. Одной пациентке с IB1 стадией выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией без адьювантного лечения, через 6 мес после операции выявлены множественные метастазы в легких [46]. Пациентка получила химиотерапию с последующим удалением метастазов в легких. Через 3 мес вновь

были выявлены метастазы в легком, которые последовательно лечили различными химиотерапевтическими линиями, радиотерапией и ингибитором протеинкиназы С, пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 35 мес после постановки диагноза. Пациентка с ПА стадией получила курс химиолучевой терапии, через 9 мес после первичного лечения диагностированы метастазы в легкие и печень [46]. Она отказалась от дальнейшей терапии и умерла от прогрессирования заболевания через 33 мес после постановки диагноза.

В исследовании Y. Sato et al. (2003) 6 пациенткам с крупноклеточной НЭЖ шейки матки IV–VА стадии на первом этапе лечения выполнена радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией (режим не указан) и курсом дистанционной лучевой терапии [48]. Четверо (67 %) пациенток умерли от рецидива заболевания. Одной больной, с метастазами в легких, выявленными через 12 мес после первичной операции, были выполнены лобэктомия и лучевая терапия, при этом наблюдалась ремиссия 139 мес. Еще одна пациентка жива без признаков рецидива заболевания в течение 12 мес после операции.

H. Rhemtula et al. сообщили о 5 пациентках с крупноклеточной НЭЖ, из них у 3 диагностирован местнораспространенный процесс, у 2 – НЭЖ с отдаленными метастазами [50]. Две пациентки, получившие лучевую терапию, умерли от прогрессирования заболевания через 3 мес. Одной больной с IV стадией, диагностированной через 6 нед после родов, выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией и 5 циклов адъювантной химиотерапии [53]. Пациентка жива без признаков заболевания 24 мес после постановки диагноза.

Алгоритм первичного лечения низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы шейки матки был предложен онкологическим центром им. М.Д. Андерсона [7].

Собственные наблюдения

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2010 по 2019 г. зарегистрировано 6 случаев нейроэндокринных опухолей шейки матки (табл. 2). Средний возраст пациенток – 46 лет, возрастной диапазон от 32 лет до 71 года. У 4 пациенток диагностирована крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, у 2 пациенток – мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Распределение по стадиям крупноклеточных НЭЖ: 1 пациентка с IVB стадией по FIGO, 2 – с IIB стадией по FIGO и 1 – с IIIB стадией по FIGO. При мелкоклеточных НЭЖ у обеих пациенток установлена IIIA стадия по FIGO.

Всем пациенткам выполнялось иммуногистохимическое исследование. Во всех случаях с крупноклеточной нейроэндокринной карциномой

отмечено положительное окрашивание синаптофизин, CK8, CK18, p16. Следует отметить, что при дифференциальной диагностике гистологические препараты не окрашивались p40, S100, вименином. При мелкоклеточной карциноме у одной пациентки отмечено положительное окрашивание на синаптофизин, во втором случае оно было отрицательным, в обоих случаях наблюдалось положительное окрашивание на хромогранин А, CK8, CK18. Индекс пролиферации (Ki67) во всех 6 случаях варьировал от 80 до 100 %. Для постановки диагноза нейроэндокринная карцинома шейки матки достаточно положительного окрашивания двумя специфичными нейроэндокринными маркерами.

Учитывая стадию заболевания, в каждом отдельном случае НЭЖ шейки матки проводилось индивидуализированное лечение. Хирургическое вмешательство в объеме радикальной гистерэктомии с последующей адъювантной химиотерапией выполнено 2 пациенткам. Одной пациентке перед хирургическим лечением проведено 3 цикла химиотерапии, при гистологическом исследовании диагностирована полная патоморфологическая регрессия опухоли, в связи с чем в адъювантном режиме проведено 3 цикла консолидирующей химиотерапии. Одной пациентке проведен курс радикальной химиолучевой терапии, 2 больным проведена только химиотерапия.

Из 6 пациенток с нейроэндокринной карциномой шейки матки 1 больная с IIIA стадией выбыла из наблюдения. Из 5 прослеженных 2 пациентки с IIIA и IIB стадией умерли от прогрессирования заболевания через 6 и 11 мес соответственно, 1 больная с IVB стадией после комбинированного лечения находится в ремиссии 16 мес. Две пациентки со IIIB стадией в настоящее время продолжают получать первичное лечение.

Заключение

Нейроэндокринные опухоли шейки матки представляют собой группу крайне агрессивных заболеваний. Свое начало они берут из нейроэндокринных клеток в различных органах и имеют общие морфологические признаки. Данной опухоли свойственна частая лимфоваскулярная инвазия, метастатическое поражение лимфатических узлов, а также высокий риск развития местных и отдаленных рецидивов по сравнению с наиболее распространенными гистотипами опухолей шейки матки, такими как плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. Большинство опухолей характеризуются неблагоприятным прогнозом с низкими показателями общей выживаемости.

Из-за редкости этих опухолей пока отсутствуют стандарты лечения, основанные на проспективных, хорошо спланированных клинических исследованиях. По этим причинам НЭО представляют собой значительную проблему для клиницистов. Многие авторы сообщают о различных комплексных подхо-

Таблица 2/Table 2

Характеристика пациенток с нейроэндокринными карциномами шейки матки НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Characteristics of patients with neuroendocrine carcinomas of the cervix

Год лечения/ Year of treatment	Возраст/ Age	Гистологический тип опухоли, ИГХ/ Histological type of tumor, IHC	Клиническая картина/ Clinical symptoms	Стадия FIGO/ FIGO stage	Лечение/ Treatment	Наблюдение/ Follow-up
2010	32	Мелкоклеточная/ Small cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ Хромогранин А+, Ki67 – 90 %/ Chromogranin A+, Ki67 – 90%	Боли внизу живота, аномальные кровотечения из половых путей/ Lower abdominal pain, abnormal bleeding from the genital tract	IIIА	Курс радикальной химиолучевой терапии/ Radical chemoradiotherapy	На фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания, пациентка погибла через 6 мес/ Progression of the disease, the patient died 6 months after starting treatment
2017	39	Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 80 %	Обильные аномальные кровотечения из половых путей/ Abnormal abnormal bleeding from the genital tract	IIВ	Радикальная гистерэктомия, 6 курсов ПХТ «ЕС» (Этопозид, Карбоплатин)/ Radical hysterectomy, 6 courses of PCT «EC» (Etoposide, Carboplatin)	Рецидив через 2 мес (метастазы в головной мозг, влагалище, хирургическое удаление метастатических очагов в головном мозге, резекция влагалища, курс лучевой терапии). Период наблюдения – 11 мес, пациентка погибла от прогрессирования заболевания/ Relapse after 2 months (metastases in the brain, vaginal resection, course of radiation therapy. The follow-up period was 11 months, died from the progression of the disease)
2017	66	Мелкоклеточная/ Small cell СК8+ СК18+ Хромогранин А+/ Chromogranin A+ Синаптофизин-/ Synaptophysin- Ki67 – 90 %	Аномальное кровотечение из половых путей на фоне 16 лет менопаузы/ Abnormal bleeding from the genital tract against the background of 16 years of menopause	IIIА	1 курс ПХТ «ЕР» (Этопозид, Цисплатин)/ 1 course of PCT «ER» (Etoposide, Cisplatin)	Пациентка выбыла из наблюдения/ The patient was lost to follow-up
2017	36	Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ СК8+ СК18+ p16+ p40- S100- Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 100 %	Через 2 мес после родов профузное кровотечение из половых путей/ 2 months after delivery, profuse bleeding from the genital tract	IB1	3 цикла НАПХТ «РС» (Паклитаксел, Карбоплатин), радикальная гистерэктомия (морфологически – полная регрессия опухоли), 3 курса консолидирующей ПХТ «РС»/ 3 cycles of NAPHT «RS» (Paclitaxel, Carboplatin), radical hysterectomy (morphologically - complete tumor regression), 3 courses of consolidating PCT «RS»	16 мес ремиссии/ 16 months of remission

2019	71	<p>Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ CK8+ CK18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 95 %</p>	<p>Боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей/Pain in the lower abdomen, spotting spotting from the genital tract</p>	IIВ	<p>Радикальная гистерэктомия, 1 курс ПХТ «ЕР» (лечение в настоящее время)/ Radical hysterectomy, 1 course of PCT «EP» (currently being treated)</p>	<p>3 мес, получает лечение в настоящее время/ 3 months, currently receiving treatment</p>
2019	32	<p>Крупноклеточная/ Large cell Синаптофизин+/ Synaptophysin+ CK8+ CK18+ p16+ p40 - S100 - Виментин-/ Vimentin- Ki67 – 95 %</p>	<p>Профузное кровотечение из половых путей/ Profuse bleeding from the genital tract</p>	IIВ	<p>3 цикла НАПХТ «ЕР» (Этопозид, Цисплатин)/ 3 cycles of NAPHT «EP» (Etoposide, Cisplatin)</p>	<p>7 мес – прогрессирование/ 7 months – disease progression</p>

дах к лечению нейроэндокринных опухолей, которые в основном экстраполированы из НЭО легких. При НЭК шейки матки рекомендуется выполнение радикальной гистерэктомии с адъювантной химиотерапией или лучевой терапией при ранних стадиях, для местнораспространенных опухолей рекомендовано выполнение радикального курса химиолучевой терапии, иногда предшествующей неоадъювантной полихимиотерапии, с адъювантной химиотерапией и паллиативной химиотерапией для метастатических новообразований.

Пациенткам с IA–IB1–IIA1 стадиями нейроэндокринных опухолей шейки матки следует выполнить радикальную гистерэктомию с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, с адъювантной химиотерапией по схеме EP (цисплатином и этопозидом). Пациенткам с гистологически подтвержденными положительными хирургическими краями или метастазами в регионарные лимфатические узлы рекомендуется проводить курс адъювантной химиолучевой терапии.

При НЭО шейки матки IB2–IIA2 стадии показано 3 цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме EP с последующей радикальной гистерэктомией с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. При полном патоморфологическом ответе (отсутствие опухолевых клеток в шейке матки с отрицательными лимфатическими узлами) или оптимальном частичном ответе (устойчивая

остаточная опухоль со стромальной инвазией <3 мм и отрицательными лимфатическими узлами) проводится 3 цикла адъювантной химиотерапии по схеме EP.

Пациенткам с наличием остаточной опухоли, инвазией >3 мм стромы шейки матки (внутрицервикально) и отрицательными лимфатическими узлами, а также при распространении опухоли за пределы шейки матки (экстрацервикально) и положительными или отрицательными лимфатическими узлами следует выполнить адъювантную химиолучевую терапию на основе цисплатина с последующим проведением 3 дополнительных циклов химиотерапии (схема EP).

При IIВ–IVA стадии целесообразно проведение 3 циклов неоадъювантной химиотерапии по схеме EP, далее выполнение радикального курса химиолучевой терапии на область малого таза и парааортальную зону с последующими 3 курсами адъювантной химиотерапии (режим EP).

Пациенткам с IVB стадией заболевания проводят химиотерапию по схеме EP, с последующей паллиативной лучевой терапией на малый таз и на зоны отдаленного метастазирования.

Таким образом, основная клиническая проблема заключается в редкости данного гистологического подтипа опухолей шейки матки. Выбор тактики лечения решается мультидисциплинарно и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. WHO, IARC Press. Verh Dtsch Ges Pathol 2002; 86: 116–9.
 2. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon IARC Press, 2014. 540 p.

3. Ambros R.A., Park J.S., Shah K.V., Kurman R.J. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinomas of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18. Mod Pathol. 1991 Sep; 4(5): 586–93.
 4. Gadducci A., Carinelli S., Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: A therapeutic challenge for gynecologic on-

- cologists. *Gynecol Oncol.* 2017 Mar; 144(3): 637–646. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.003.
5. Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Aug; 29: 11–16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.
 6. Guadagno E., De Rosa G., Del Basso De Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics - a rare and ubiquitous histotype. *J Clin Pathol.* 2016 Jul; 69(7): 563–74. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203551.
 7. Salvo G., Gonzalez Martin A., Gonzales N.R., Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jul; 29(6): 986–995. doi: 10.1136/ijgc-2019-000504.
 8. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R.V., Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010; 39(6): 707–12. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
 9. Guadagno E., De Rosa G., Del Basso De Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics - a rare and ubiquitous histotype. *J Clin Pathol.* 2016; 69(7): 563–74. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203551.
 10. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep; 10(9): 1240–1242. doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.
 11. Chen J., Macdonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2008 Jun; 111(6): 1394–402. doi: 10.1097/AOG.0b013e318173570b.
 12. Margolis B., Tergas A.I., Chen L., Hou J.Y., Burke W.M., Hu J.C., Ananth C.V., Neugut A.I., Hershman D.L., Wright J.D. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2016 May; 141(2): 247–254. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.008.
 13. Abeler V.M., Holm R., Nesland J.M., Kjørstad K.E. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer.* 1994; 73(3): 672–7. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<672::aid-cncr7230730328>3.0.co;2-r.
 14. Toki T., Katayama Y., Motoyama T. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with micro-invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in situ. *Pathol Int.* 1996 Jul; 46(7): 520–5. doi: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03648.x.
 15. Hara H., Ishii E., Hondo T., Nakagawa M., Teramoto K., Oyama T. Cytological features of atypical carcinoid combined with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol.* 2012 Aug; 40(8): 724–8. doi: 10.1002/dc.21657. PMID: 21394936.
 16. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6): 518–27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
 17. de Sanjosé S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B., Tous S., Felix A., Bravo L.E., Shin H.R., Vallejos C.S., de Ruiz P.A., Lima M.A., Guimera N., Clavero O., Alejo M., Lombardi-Bosch A., Cheng-Yang C., Tatti S.A., Kasamatsu E., Iljazovic E., Orida M., Prado R., Seoud M., Grce M., Usubutun A., Jain A., Suarez G.A., Lombardi L.E., Banjo A., Menéndez C., Domingo E.J., Velasco J., Nessa A., Chichareon S.C., Qiao Y.L., Lerma E., Garland S.M., Sasagawa T., Ferrera A., Hammouda D., Mariani L., Pelayo A., Steiner I., Oliva E., Meijer C.J., Al-Jassar W.F., Cruz E., Wright T.C., Puras A., Llave C.L., Tzardi M., Agorastos T., Garcia-Barrillo V., Clavel C., Ordi J., Andújar M., Castellsagué X., Sánchez G.I., Nowakowski A.M., Bornstein J., Muñoz N., Bosch F.X.; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1048–56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
 18. Alejo M., Alemany L., Clavero O., Quiros B., Vighi S., Seoud M., Cheng-Yang C., Garland S.M., Juanpere N., Lloreta J., Tous S., Klaustermeier J.E., Quint W., Bosch F.X., de Sanjosé S., Lloveras B.; RIS HPV TT study group. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases. *Papillomavirus Res.* 2018; 5: 134–142. doi: 10.1016/j.pvr.2018.03.005.
 19. Lai C.H., Chang C.J., Huang H.J., Hsueh S., Chao A., Yang J.E., Lin C.T., Huang S.L., Hong J.H., Chou H.H., Wu T.I., Huang K.G., Wang C.C., Chang T.C. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25(24): 3628–34. doi: 10.1200/JCO.2007.11.2995.
 20. Kasuga Y., Miyakoshi K., Nishio H., Akiba Y., Otani T., Fukutake M., Ikenoue S., Ochiai D., Matsumoto T., Tanaka K., Minegishi K., Kuji N., Roberts R., Aoki D., Tanaka M. Mid-trimester residual cervical length and the risk of preterm birth in pregnancies after abdominal radical trachelectomy: a retrospective analysis. *BJOG.* 2017; 124(11): 1729–1735. doi: 10.1111/1471-0528.14688.
 21. Castle P.E., Pierz A., Stoler M.H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2018; 148(2): 422–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.12.001.
 22. Howitt B.E., Kelly P., McCluggage W.G. Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. *Curr Oncol Rep.* 2017 Sep; 19(9): 59. doi: 10.1007/s11912-017-0617-2.
 23. Giordadze T., Kanhere R., Pang C., Ganote C., Miller L.E., Tabaczka P., Brown E., Husain M. Small cell carcinoma of the cervix in liquid-based Pap test: utilization of split-sample immunocytochemical and molecular analysis. *Diagn Cytopathol.* 2012 Mar; 40(3): 214–9. doi: 10.1002/dc.21542.
 24. McCluggage W.G., Kennedy K., Busam K.J. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr; 34(4): 525–32. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d1d457.
 25. Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv Anat Pathol.* 2009 Sep; 16(5): 316–21. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b507c6.
 26. Chan J.K., Tsui W.M., Tung S.Y., Ching R.C. Endocrine cell hyperplasia of the uterine cervix. A precursor of neuroendocrine carcinoma of the cervix? *Am J Clin Pathol.* 1989 Dec; 92(6): 825–30. doi: 10.1093/ajcp/92.6.825.
 27. Deng G.H., Zhang X., Wu L.Y. Clinicopathological analysis of nine cases of small cell carcinoma of the uterine cervix. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2010 Mar; 32(3): 199–202.
 28. Albores-Saavedra J., Gersell D., Gilks C.B., Henson D.E., Lindberg G., Santiago H., Scully R.E., Silva E., Sobin L.H., Tavassoli F.J., Travis W.D., Woodruff J.M. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med.* 1997 Jan; 121(1): 34–9.
 29. Lojek M.A., Fer M.F., Kasselberg A.G., Glick A.D., Burnett L.S., Julian C.G., Greco F.A., Oldham R.K. Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Med.* 1980; 69(1): 140–4. doi: 10.1016/0002-9343(80)90513-6.
 30. Ishibashi-Ueda H., Imakita M., Yutani C., Ohmichi M., Chiba Y., Kubo T., Waki M. Small cell carcinoma of the uterine cervix with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Mod Pathol.* 1996 Apr; 9(4): 397–400.
 31. Koch C.A., Azumi N., Furlong M.A., Jha R.C., Kehoe T.E., Trowbridge C.H., O'Dorisio T.M., Chrousos G.P., Clement S.C. Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov; 84(11): 4209–13. doi: 10.1210/jcem.84.11.6126.
 32. Boruta D.M.2nd, Schorge J.O., Duska L.A., Crum C.P., Castrillon D.H., Sheets E.E. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2001; 81(1): 82–7. doi: 10.1006/gy.2000.6118.
 33. Wang H.L., Lu D.W. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(7): 901–8. doi: 10.1097/00000478-200407000-00009.
 34. Kuroda N., Wada Y., Inoue K., Ohara M., Mizuno K., Toi M., Tanaka A., Wani Y., Yanai H. Smear cytology findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41(7): 636–9. doi: 10.1002/dc.21834.
 35. Dongol S., Tai Y., Shao Y., Jiang J., Kong B. A retrospective clinicopathological analysis of small-cell carcinoma of the uterine cervix. *Mol Clin Oncol.* 2014 Jan; 2(1): 71–75. doi: 10.3892/mco.2013.193.
 36. Hoskins P.J., Wong F., Swenerton K.D., Pike J.A., Manji M., McMurtrie E., Acker B., Le Riche J. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol.* 1995; 56(2): 218–25. doi: 10.1006/gy.1995.1035.
 37. Hoskins P.J., Swenerton K.D., Pike J.A., Lim P., Aquino-Parsons C., Wong F., Lee N. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15; 21(18): 3495–501. doi: 10.1200/JCO.2003.01.501.
 38. Chang T.C., Lai C.H., Tseng C.J., Hsueh S., Huang K.G., Chou H.H. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 1998 Aug 15; 83(4): 712–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980815)83:4<712::aid-cncr12>3.0.co;2-v.
 39. Viswanathan A.N., Deavers M.T., Jhingran A., Ramirez P.T., Levenback C., Eifel P.J. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr; 93(1): 27–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.027.
 40. Zivanovic O., Leitao M.M.Jr., Park K.J., Zhao H., Diaz J.P., Konner J., Alektiar K., Chi D.S., Abu-Rustum N.R., Aghajanian C. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome,

recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar; 112(3): 590–3. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.010.

41. *Chan J.K., Loizzi V., Burger R.A., Rutgers J., Monk B.J.* Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer.* 2003; 97: 568–574.

42. *Wang K.L., Chang T.C., Jung S.M., Chen C.H., Cheng Y.M., Wu H.H., Liou W.S., Hsu S.T., Ou Y.C., Yeh L.S., Lai H.C., Huang C.Y., Chen T.C., Chang C.J., Lai C.H.* Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Eur J Cancer.* 2012; 48(10): 1484–94. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.014.

43. *Bermúdez A., Vighi S., García A., Sardi J.* Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 32–39.

44. *Sheets E.E., Berman M.L., Hroutas C.K., Liao S.Y., DiSaia P.J.* Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1988 Jan; 71(1): 10–14.

45. *Nasu K., Hirakawa T., Okamoto M., Nishida M., Kiyoshima C., Matsumoto H., Takai N., Narahara H.* Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery. *Rare Tumors.* 2011 Mar 30; 3(1): e6. doi: 10.4081/rt.2011.e6.

46. *Krivak T.C., McBroom J.W., Sundborg M.J., Crothers B., Parker M.F.* Large cell neuroendocrine cervical carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1): 187–91. doi: 10.1006/gyno.2001.6254.

47. *Gilks C.B., Young R.H., Gersell D.J., Clement P.B.* Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Aug; 21(8): 905–14. doi: 10.1097/0000478-199708000-00004.

48. *Sato Y., Shimamoto T., Amada S., Asada Y., Hayashi T.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of six cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Jul; 22(3): 226–30. doi: 10.1097/01.PGP.0000071046.12278.D1.

49. *Embry J.R., Kelly M.G., Post M.D., Spillman M.A.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2011 Mar; 120(3): 444–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.007.

50. *Rhentula H., Grayson W., van Iddekinge B., Tiltman A.* Large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix—a clinicopathological study of five cases. *S Afr Med J.* 2001 Jun; 91(6): 525–8.

51. *Emerson R.E., Michael H., Wang M., Zhang S., Roth L.M., Cheng L.* Cervical Carcinomas With Neuroendocrine Differentiation: A Report of 28 Cases With Immunohistochemical Analysis and Molecular Genetic Evidence of Common Clonal Origin With Coexisting Squamous and Adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2016 Jul; 35(4): 372–84. doi: 10.1097/PGP.0000000000000254.

52. *Futagami M., Yokoyama Y., Mizunuma H.* Presentation of a patient with pT2bN1M0 small cell carcinoma of the uterine cervix who obtained long-term survival with maintenance chemotherapy, and literature-based discussion. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32(1): 99–102.

53. *Yoseph B., Chi M., Truskinovsky A.M., Dudek A.Z.* Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Rare Tumors.* 2012 Jan 2; 4(1): e18. doi: 10.4081/rt.2012.e18.

Поступила/Received 24.11.2019
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафронова Кристина Витальевна, аспирант отделения онкогинекологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; кафедра онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kristina-skalli@yandex.ru. SPIN-код: 3861-9453. AuthorID (РИНЦ): 996720.

Артемова Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозекторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5760-5463. AuthorID: 927324.

Нюганен Анна Олеговна, врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Кутушева Галия Фетяховна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6670-1493. AuthorID (РИНЦ): 362826.

Чуглова Дина Александровна, врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9853-5349, AuthorID (РИНЦ): 957400.

Микая Николай Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 383329.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 274121.

Урманчеева Адилля Фетеховна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 4169-6011. AuthorID (РИНЦ): 668976.

Беляев Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9445-9473. AuthorID (РИНЦ): 273109.

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, врач отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1110-1844. AuthorID (РИНЦ): 668989.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сафронова Кристина Витальевна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Артемьева Анна Сергеевна: написание текста рукописи, анализ полученных данных.

Нюганен Анна Олеговна: анализ полученных данных.

Кутушева Галия Феттяховна: анализ полученных данных.

Чуглова Дина Александровна: анализ полученных данных.

Микая Николай Александрович: получение данных для анализа.

Берлев Игорь Викторович: анализ полученных данных.

Урманчеева Адилля Феттеховна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Беляев Алексей Михайлович: анализ полученных данных.

Ульрих Елена Александровна: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Kristina V. Safronova, MD, Postgraduate, Gynecological Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia). E-mail: kristina-skalli@yandex.ru.

Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Head of Laboratory of Cancer Morphology, Head of Pathology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Anna O. Nyuganen, MD, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Galia F. Kutusheva, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Dina A. Chuglova, MD, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Nikolai A. Mikaya, MD, PhD, Head of Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St-Petersburg, Russia).

Igor V. Berlev, MD, PhD, Professor, Head of Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Adilia F. Urmanceeva, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Alexey M. Belyaev, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (St-Petersburg, Russia).

Elena A. Ulrikh, MD, PhD, Professor, Gynecologic Oncology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (St-Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Kristina V. Safronova: study conception and design, writing of the manuscript, literature search, data analysis.

Anna S. Artemyeva: writing of the manuscript, data analysis.

Anna O. Nyuganen: data analysis and interpretation.

Galia F. Kutusheva: data analysis and interpretation.

Dina A. Chuglova: data analysis and interpretation.

Nikolai A. Mikaya: data collection.

Igor V. Berlev: data analysis.

Adilia F. Urmanceeva: study conception and design, writing of the manuscript.

Alexey M. Belyaev: data analysis.

Elena A. Ulrikh: study conception and design, writing of the manuscript, literature review, data analysis.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Для цитирования: Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Новиков С.Н. Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 108–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-108-113.

For citation: Zozulya A. Yu., Baldueva I. A., Novikov S. N. Immune effects of stereotactic ablative radiation therapy in patients with malignant tumors: literature review. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 108–113. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-108-113.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков

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

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о системных (абскопальных) эффектах лучевой терапии, которые опосредованы иммунологическими феноменами. **Материал и методы.** Произведен структурированный поиск рецензируемых статей в системе MEDLINE за период с января 2000 г. по февраль 2019 г. В обзор включены данные зарегистрированных клинических испытаний на Clinicaltrials.gov, представляющие итоги совместного применения иммунотерапии и лучевой терапии. **Результаты.** На данный момент, согласно литературным данным, существует мнение, что системное действие радиотерапии опосредовано иммунологическими феноменами. В связи с последними успехами иммунотерапии растет интерес к ее совместному применению с лучевой терапией с целью увеличения частоты системных эффектов. Однако частота возникновения абскопальных эффектов после применения стандартного лучевого лечения остается невысокой. В этой связи стереотаксическая лучевая терапия, учитывая ее выраженные иммуногенные свойства, возможность обеспечения высокого уровня локального контроля опухоли в полях облучения, низкий уровень токсичности и короткие сроки лечения, вероятно, является идеальным партнером для иммунотерапии у пациентов с метастатическим опухолевым процессом. Анализ данных показал, что сочетание стереотаксической лучевой терапии и иммунотерапии видится одним из наиболее прогрессивных подходов в лечении онкологических пациентов с точки зрения достижения абскопального эффекта и иммунологического контроля над метастатическим опухолевым процессом. **Заключение.** Учитывая вышесказанное и многогранность иммунологических эффектов радиотерапии, необходимы дальнейшие исследования влияния лучевой терапии на иммунную систему онкологических больных, продолжение совместного применения различных комбинаций иммунотерапии и лучевой терапии. Всё это в конечном итоге будет способствовать улучшению показателей выживаемости онкологических пациентов.

Ключевые слова: абскопальный эффект, радиотерапия, иммунотерапия, стереотаксическая лучевая терапия, СТЛТ, метастатический опухолевый процесс.

IMMUNE EFFECTS OF STEREOTACTIC ABLATIVE RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS: LITERATURE REVIEW

A.Yu. Zozulya, I.A. Baldueva, S.N. Novikov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia. E-mail: antonzozulya@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was to conduct a systematic analysis of the data available in the modern literature on the systemic (abscopal) effects in radiation therapy, which are mediated by immunological phenomena. **Material and Methods.** A structured search for articles published in peer-reviewed journals between January 2000 and February 2019 was conducted using MEDLINE database. The review included data from registered clinical trials at Clinicaltrials.gov, showing the results of the combined use of immunotherapy and radiation therapy. **Results.** There is an opinion that the systemic effect of radiotherapy is mediated by immunological phenomena. In connection with the recent data, there is a growing interest in the combined use of immunotherapy with radiation therapy in order to increase the efficacy of systemic therapy. However, the incidence of abscopal effects after standard radiation treatment is very low. In this regard, stereotactic ablative radiotherapy, due to its high immunogenic potential, low toxicity and short duration of the treatment, is apparently an attractive partner for immunotherapy in patients with metastatic disease. **Conclusion.** In view of the variety of the immunological effects of radiotherapy, further studies of the effect of radiation therapy on the immune system of cancer patients are needed, and the use of various combinations of immunotherapy and radiation therapy should be continued. All this, ultimately, will help improve the survival rates of cancer patients.

Key words: abscopal effect, radiotherapy, immunotherapy, stereotactic ablative radiotherapy, SABR, metastatic tumor.

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения злокачественных новообразований, который обеспечивает достоверное увеличение локального и регионального контроля над опухолью, тем самым способствуя росту показателей общей и безрецидивной выживаемости. Накопленный опыт показывает, что около 70 % онкологических больных получают радиотерапию в качестве компонента комплексного противоопухолевого лечения [1]. При этом комбинация эффективного локального и системного лечения является необходимым условием успешной терапии больных с распространенным опухолевым процессом. В этой связи сочетание лучевой и лекарственной терапии представляется интересным и перспективным подходом.

Особого внимания заслуживают указания на то, что локально применяемая лучевая терапия может индуцировать системный противоопухолевый эффект, что подтверждается регрессом вторичных метастатических очагов, расположенных на расстоянии от облучаемого объема [2]. Системный эффект лучевой терапии, получивший название абскопального эффекта, впервые был описан R.H. Mole в 1953 г. [3]. Однако частота возникновения абскопальных эффектов после применения стандартного лучевого лечения очень невелика [4].

Классическая радиационная биология сосредоточена на изучении радиоиндуцированных повреждений ДНК, приводящих к торможению клеточного цикла в сочетании с гибелью клеток облученной опухоли посредством апоптоза, некроза и аутофагии [5]. В литературе имеются указания на то, что иммунологические реакции также играют важную роль в реализации эффектов лучевой терапии [6]. К сожалению, вопрос о взаимосвязи между степенью выраженности и характером индуцированных облучением иммунных реакций и особенностях проводимой лучевой терапии остается малоизученным. Несомненно, необходимо

тщательное изучение вопроса о влиянии объема лучевой терапии, режима и технологии подведения дозы, величины суммарной поглощенной дозы на интенсивность противоопухолевого иммунного ответа. Использование режимов гипофракционирования с разовой очаговой дозой от 8 Гр и более ассоциируется с увеличением частоты возникновения абскопальных эффектов [6]. В частности, результаты метаанализа R. Marconi et al. указывают на достоверное повышение частоты абскопальных эффектов при увеличении суммарной очаговой дозы, поглощенной опухолью [7]. В связи с этим при обсуждении вопросов, связанных с радиоиндуцированным абскопальным эффектом, особое внимание уделяется стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) – методу дистанционного облучения, обеспечивающему возможность подведения высокой тумороцидной дозы к мишени с субмиллиметровой точностью за одну или несколько фракций. Достоинства СТЛТ заключаются в возможности достижения высоких показателей локального контроля, низкой токсичности, возможности лучевого лечения очагов, находящихся в непосредственной близости от критических органов, доставкой абляционной дозы за короткое время.

Существует мнение, что системное действие радиотерапии опосредовано иммунологическими феноменами. Фактически одной из основных реакций иммунной системы на опухоль является цитотоксический ответ, вызываемый иммунной клеточной смертью. Этот процесс зависит как от внутренних характеристик опухоли, так и от иммунного статуса пациента. При облучении опухоли возникает клеточный стресс, что приводит к усиленному высвобождению различных опухолево-ассоциированных антигенов (ОАА) в результате некротической и апоптической гибели опухолевых клеток. Вышеуказанные ОАА поглощаются антиген-презентирующими клетками и затем представляются CD8⁺ Т-клеткам, которые

распознают и атакуют как облучаемую опухоль, так и метастатические очаги [8].

Помимо этого, ЛТ запускает путь иммуногенной гибели клетки, что приводит к транслокации цитозольного белка шаперона (CRT) на клеточную поверхность (сигнал «eat me»), а также к высвобождению белка группы 1 с высокой подвижностью HMBG-1 и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), которые могут инициировать провоспалительные явления. Вышеуказанные события приводят к активации дендритных клеток и запуску цитотоксических реакций [9].

Радиоиндуцированное высвобождение цитокинов, главным образом интерферонов типа I и типа II, также играет роль в активации дендритных клеток [10]. Активированные дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы представить антиген Т-лимфоцитам, что, в свою очередь, приводит к опухолеспецифической активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Зрелые и активированные дендритные клетки могут секретировать хемокины, которые мобилизируют эффекторные CD8⁺ Т-лимфоциты в опухоль [11].

Помимо указанных иммунологических явлений, радиотерапия вызывает повышенную экспрессию на клеточной поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Эти молекулы содержат эндогенные пептиды, которые способствуют распознаванию опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. При облучении ложа опухоли повышается экспрессия провоспалительных хемокинов, таких как CXCL16, и эндотелиальных факторов адгезии VCAM и ICAM-1, которые направляют иммунные клетки в опухолевые очаги, что также играет важную роль в иммунном ответе [12].

Обращает на себя внимание низкая частота абскопальных эффектов в рутинной клинической практике, что может быть связано с тем, что даже активированные CD8⁺ Т-клетки не способны преодолеть супрессирующий потенциал опухолевого микроокружения. Выделяемые опухолью иммуносупрессирующие цитокины, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF β), а также поверхностные рецепторы, экспрессируемые на Т-клетках (CTLA4, PD-1), могут приводить к истощению Т-лимфоцитов. M2-макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) и незрелые дендритные клетки также приводят к супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Элиминация опухоли может замедляться CD4⁺ Т-клетками с регуляторной функцией (Т-регуляторные лимфоциты).

Облучение может привести к увеличению инфильтрации опухоли лимфоцитами с помощью 2 основных механизмов:

– увеличения проницаемости сосудистой сети опухоли для лимфоцитов [13] и повышения экс-

прессии молекул эндотелиальной адгезии [14], что, в свою очередь, приводит к усилению экстравазации иммунных клеток;

– высвобождения хемокинов для стимуляции миграции и инвазии иммунных клеток [15].

Механизм радиоиндуцированного иммунного ответа представлен на рис. 1.

Как показывает клиническая практика, самостоятельно ЛТ в большинстве случаев не способна индуцировать иммунный ответ, достаточный для эрадикации опухоли. Предполагается, что основным препятствием на этом пути являются ингибирующие иммунологические эффекты, которые замедляют элиминацию опухолевых клеток. В связи с этим ингибиторы контрольных точек (PD-1, CTLA-4), которые нивелируют эти тормозные сигналы, могут существенно увеличить возможности иммуноопосредованного уничтожения опухоли. Следует отметить, что в начале XXI в. достигнуты значительные успехи в иммунотерапии (ИТ) опухолей. В настоящее время ИТ рассматривается как один из наиболее перспективных методов лечения распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). Однако использование ингибиторов контрольных точек (ИКК) иммунного ответа в качестве монотерапии показало свою эффективность только при лечении ЗНО, имеющих высокий уровень экспрессии CTLA4 и/или PD-1 рецепторов, а также опухолей с богатой инфильтрацией дендритными клетками и CD8⁺ Т-лимфоцитами. Подобное состояние описывается как Т-клеточный «воспалительный фенотип» или «горячая» опухоль [16]. К сожалению, так называемые холодные опухоли (ЗНО со скудной инфильтрацией Т-лимфоцитами) представляют собой наиболее частый фенотип среди солидных опухолей, что является одной из причин невысокой эффективности ИКК в режиме монотерапии.

В литературе имеются указания на то, что лучевая терапия может превратить «холодную» опухоль в «горячую» [2]. Учитывая вышесказанное, сочетание ЛТ и ИТ видится одним из наиболее прогрессивных подходов в лечении онкологических пациентов с точки зрения достижения абскопального эффекта и иммунологического контроля над опухолевым процессом. Одними из первых исследователей, представивших клиническую эффективность вышеуказанной комбинации, стали М.А. Postow et al. [17], которые в 2012 г. описали оригинальный случай устойчивого полного ответа у пациента с метастатической меланомой, который получал комбинацию стереотаксической лучевой терапии на паравerteбральный очаг и иммунотерапии ипилимумабом. Накоплен обширный клинический опыт возникновения абскопальных эффектов у больных, которые получали комбинированную ЛТ и ИТ по поводу немелкоклеточного рака легкого [18], меланомы [19, 20], колоректального рака [21], почечно-клеточного рака [22], рака молочной железы [23], рака шейки матки [24].

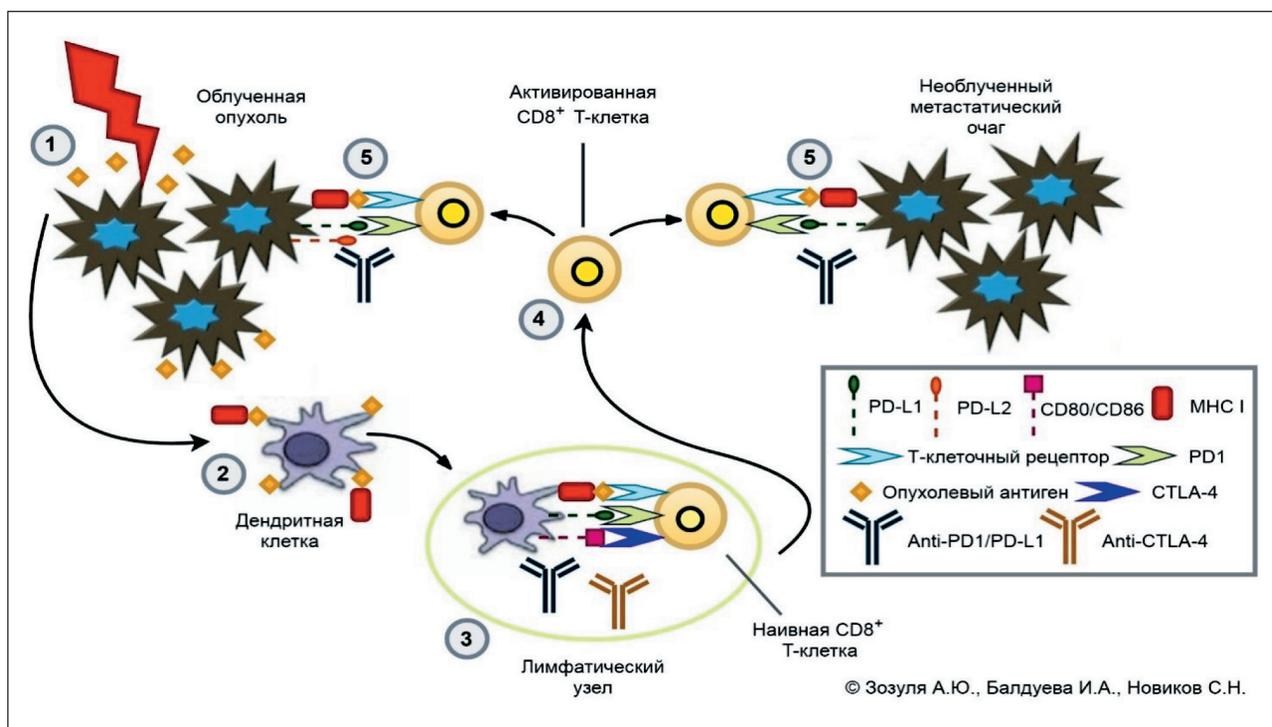


Рис. 1. Механизм радиоиндуцированного иммунного ответа:

1. Клетки опухоли высвобождают опухолевые антигены после облучения.
2. Опухолевые антигены поглощаются дендритными клетками (антигенпрезентирующими клетками), которые перемещаются в регионарные лимфатические узлы.
3. Праймирование и активация наивных Т-клеток в регионарных лимфоузлах посредством взаимодействия Т-клеточных рецепторов и главного комплекса гистосовместимости класса I на Т-клетках и дендритных клетках соответственно. Параллельно с этой стимуляцией лиганды PD-L1 связываются с PD-1 Т-клеточным рецептором и посылают ингибирующий сигнал Т-клеткам, подавляя их иммунный ответ. На дендритных клетках дополнительный ингибиторный сигнал может происходить с лигандами CD80/CD86 и Т-клеточными рецепторами CTLA-4. Терапия моноклональными антителами анти-PD-1/анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 блокирует эти ингибирующие сигналы.
4. Трафик активированных опухолеспецифических Т-клеток.
5. Инфильтрация Т-лимфоцитами опухоли как в облученном участке, так и в необлученных очагах метастазирования с последующим распознаванием опухолевых клеток Т-лимфоцитами и уничтожение опухолевых клеток

Fig. 1. The mechanism of the radiation-induced immune response:

1. Tumor cells release tumor antigens after irradiation.
2. Tumor antigen can be taken up by dendritic cells (i.e. antigen-presenting cells), which travel to regional lymph nodes.
3. Priming and activation of naive T cells in regional nodes via the interaction of T cell receptors on T cells and major histocompatibility complex class I on dendritic cells, respectively. In parallel to this stimulation, programmed death-ligand 1 (PD-L1) ligands bind to the PD-1 T cell receptor and send an inhibitory signal to the same T cells suppressing their immune response. On the dendritic cells, an additional inhibitory signal can occur with CD80/CD86 and CTLA-4 receptors on T cells. Therapies with monoclonal antibodies anti-PD-1/anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 block these inhibitory signals.
4. Trafficking of activated tumour-specific T cells.
5. Infiltration of T cells into tumor in both irradiated sites and non-irradiated metastatic sites, recognition of cancer cells by T lymphocytes and killing of cancer cells

В настоящее время комбинация ЛТ и ИТ предполагает использование трех возможных последовательностей. В первом случае СТЛТ на опухолевый очаг проводится до начала иммунотерапии. Лучевой компонент в данной ситуации рассматривается как вакцинация *in vivo*. Предварительные результаты исследования PEMBRO-RT [25] показали значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых наблюдалось прогрессирование опухоли

после второй линии химиотерапии. Основная группа получала СТЛТ на одиночный очаг в дозе 24 Гр за 3 фракции в неделю до начала лечения пембролизумабом; контрольная группа лечения ограничивалась пембролизумабом. В этой группе больных частота объективных ответов на 12-й нед составила 41 %, тогда как в контрольной группе этот показатель равнялся 19 % [25].

Другой стратегией комбинированного лечения ЛТ и ИТ при метастатических солидных опухолях является применение лучевой терапии в

качестве «терапии спасения», когда отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне иммунотерапии. Так, продолжается исследование II фазы (NCT02710253) [26], а также исследование ABC-X (NCT03340129) [27], в которых изучается применение лучевой терапии у пациентов с метастатической меланомой, у которых наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения иммунотерапии.

Третьим вариантом является одновременное проведение лучевой и иммунотерапии. Ретроспективный анализ совместного использования ЛТ и ИТ у больных меланомой с метастатическим поражением головного мозга показал, что конкурентное использование этих методов приводит к достоверному улучшению локального контроля и увеличению показателя выживаемости без прогрессирования [28]. Преимущество сочетанного подхода также показали S. Theurich et al. при одновременной лучевой терапии и ИТ при меланоме с

экстракраниальными метастазами (статистически достоверное увеличение медианы общей выживаемости) [29].

Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия оказывает выраженное влияние на противоопухолевый иммунный ответ, вызывая освобождение большего количества опухолево-ассоциированных антигенов и усиливая CD8⁺ Т-клеточную инфильтрацию [11, 30]. Надежный и длительный локальный контроль, который обеспечивает СТЛТ, может привести к снижению частоты возникновения метастатических изменений и обеспечивает благоприятные условия для реализации механизма иммунологического ответа против опухоли. Важными дополнительными достоинствами стереотаксической лучевой терапии в качестве партнера иммунотерапии является низкая токсичность, широкая доступность, короткие сроки реализации лечебной программы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Dell M., Stubblefield M. Cancer rehabilitation: principles and practice. Demos Medical Publishing, 2009. 1172 p.
2. Xing D., Siva S., Hanna G.G. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019 Jul; 31(7): 432–443. doi: 10.1016/j.clon.2019.04.006.
3. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? Br J Radiol. 1953 May; 26(305): 234–41. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
4. Reynders K., Illidge T., Siva S., Chang J.Y., De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. Cancer Treat Rev. 2015 Jun; 41(6): 503–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
5. Amaravadi R.K., Thompson C.B. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment. Clin Cancer Res. 2007 Dec 15; 13(24): 7271–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1595.
6. Ngwa W., Iabor O.C., Schoenfeld J.D., Hesser J., Demaria S., Formenti S.C. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. Nat Rev Cancer. 2018 May; 18(5): 313–322. doi: 10.1038/nrc.2018.6.
7. Marconi R., Strolin S., Bossi G., Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? PLoS One. 2017 Feb 21; 12(2): e0171559. doi: 10.1371/journal.pone.0171559.
8. Grass G.D., Krishna N., Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. Curr Probl Cancer. 2016 Jan-Feb; 40(1): 10–24. doi: 10.1016/j.cupr.2015.10.003.
9. Barker H.E., Paget J.T., Khan A.A., Harrington K.J. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. Nat Rev Cancer. 2015 Jul; 15(7): 409–25. doi: 10.1038/nrc3958.
10. Gerber S.A., Sedlacek A.L., Cron K.R., Murphy S.P., Frelinger J.G., Lord E.M. IFN- γ mediates the antitumor effects of radiation therapy in a murine colon tumor. Am J Pathol. 2013; 182(6): 2345–54. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.041.
11. Lee Y., Auh S.L., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y., Beckett M., Sharma R., Chin R., Tu T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood. 2009; 114(3): 589–95. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
12. Matsumura S., Demaria S. Up-regulation of the pro-inflammatory chemokine CXCL16 is a common response of tumor cells to ionizing radiation. Radiat Res. 2010 Apr; 173(4): 418–25. doi: 10.1667/RR1860.1.
13. Ganss R., Ryschich E., Klar E., Arnold B., Hämmerling G.J. Combination of T-cell therapy and trigger of inflammation induces remodeling of the vasculature and tumor eradication. Cancer Res. 2002 Mar 1; 62(5): 1462–70.
14. Hallahan D., Kuchibhotla J., Wylie C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium. Cancer Res. 1996 Nov 15; 56(22): 5150–5.
15. Matsumura S., Wang B., Kawashima N., Braunstein S., Badura M., Cameron T.O., Babb J.S., Schneider R.J., Formenti S.C., Dustin M.L., Demaria S. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells at-

- tracts effector T cells. J Immunol. 2008; 181(5): 3099–107. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3099.
16. Trujillo J.A., Sweis R.F., Bao R., Luke J.J. T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. Cancer Immunol Res. 2018 Sep; 6(9): 990–1000. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0277.
17. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., Yamada Y., Yuan J., Kitano S., Mu Z., Rasalan T., Adamow M., Ritter E., Sedrak C., Jungbluth A.A., Chua R., Yang A.S., Roman R.A., Rosner S., Benson B., Allison J.P., Lesokhin A.M., Gnjatic S., Wolchok J.D. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. N Engl J Med. 2012; 366(10): 925–31. doi: 10.1056/NEJMoal112824.
18. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., Chachoua A., Formenti S.C. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Res. 2013 Dec; 1(6): 365–72. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0115.
19. Okwan-Duodu D., Pollack B.P., Lawson D., Khan M.K. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. Am J Clin Oncol. 2015 Feb; 38(1): 119–25. doi: 10.1097/COC.0b013e3182940dc3.
20. Tsui J.M., Mihalciou C., Cury F.L. Abscopal Effect in a Stage IV Melanoma Patient who Progressed on Pembrolizumab. Cureus. 2018 Feb 27; 10(2): e2238. doi: 10.7759/cureus.2238.
21. Sato H., Suzuki Y., Yoshimoto Y., Noda S.E., Murata K., Takakusagi Y., Okazaki A., Sekihara T., Nakano T. An abscopal effect in a case of concomitant treatment of locally and peritoneally recurrent gastric cancer using adoptive T-cell immunotherapy and radiotherapy. Clin Case Rep. 2017 Feb; 5(4): 380–4. doi: 10.1002/ccr3.758.
22. Van de Walle M., Demol J., Staelens L., Rottey S. Abscopal effect in metastatic renal cell carcinoma. Acta Clin Belg. 2017 Aug; 72(4): 245–249. doi: 10.1080/17843286.2016.1201614.
23. Deipolyi A.R., Bromberg J.F., Erinjeri J.P., Solomon S.B., Brody L.A., Riedl C.C. Abscopal Effect after Radioembolization for Metastatic Breast Cancer in the Setting of Immunotherapy. J Vasc Interv Radiol. 2018 Mar; 29(3): 432–433. doi: 10.1016/j.jvir.2017.10.007.
24. Sharabi A., Kim S.S., Kato S., Sanders P.D., Patel S.P., Sanghvi P., Weihe E., Kurzrock R. Exceptional Response to Nivolumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Neuroendocrine Cervical Carcinoma with High Tumor Mutational Burden: Management Considerations from the Center For Personalized Cancer Therapy at UC San Diego Moores Cancer Center. Oncologist. 2017 Jun; 22(6): 631–637. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0517.
25. Theelen WSME, Peulen H.M.U., Lalezari F, van der Noort V, de Vries J.F, Aerts J.G.J.V, Dumoulin D.W, Bahce I, Niemeijer A.N, de Langen A.J, Monkhorst K, Baas P. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jul 11; 5(9): 1276–82. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1478.

26. Phase II trial of salvage radiation therapy to induce systemic disease regression after progression on systemic immunotherapy [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02710253> (cited 12.09.2019).

27. Anti-PD 1 brain collaboration to radiotherapy: the ABC-X Study [Internet]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340129> (cited 12.09.2019).

28. Skrepnik T., Sundararajan S., Cui H., Stea B. Improved time to disease progression in the brain in patients with melanoma brain metastases treated with concurrent delivery of radiosurgery and ipilimumab. *Oncoimmunology*. 2017 Jan 19; 6(3): e1283461. doi: 10.1080/2162402X.2017.1283461.

29. Theurich S., Rothschild S.I., Hoffmann M., Fabri M., Sommer A., Garcia-Marquez M., Thelen M., Schill C., Merki R., Schmid T., Koeber-

le D., Zippelius A., Baues C., Mauch C., Tigges C., Kreuter A., Borggrefe J., von Bergwelt-Baildon M., Schlaak M. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(9): 744–54. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0156.

30. Sharabi A.B., Nirschl C.J., Kochel C.M., Nirschl T.R., Francica B.J., Velarde E., Dewese T.L., Drake C.G. Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunol Res*. 2015 Apr; 3(4): 345–55. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0196.

Поступила/Received 12.09.2019
Принята в печать/Accepted 26.11.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зозуля Антон Юрьевич, аспирант, младший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: antonzozulya@yandex.ru. SPIN-код: 3344-5337. AuthorID (РИНЦ): 893396. ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7512-8789. AuthorID (РИНЦ): 268126. Researcher ID (WOS): H-9574-2014. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

Новиков Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7346-0687. AuthorID (РИНЦ): 212535. Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зозуля Антон Юрьевич: работа с литературными источниками, разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Балдуева Ирина Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Новиков Сергей Николаевич: 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

Anton Yu. Zozulya, MD, Postgraduate, Medical Oncologist, Junior Researcher of the Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: antonzozulya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0635-6967.

Irina A. Baldueva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): H-9574-2014. ORCID: 0000-0002-7472-4613.

Sergey N. Novikov, MD, DSc, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7202404433. ORCID: 0000-0002-7185-1967.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anton Yu. Zozulya: literature review, study conception, drafting of the manuscript.

Irina A. Baldueva: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Sergey N. Novikov: study analysis, 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: Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Фесюн А.Д., Бутенко А.В. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии злокачественных опухолей и реабилитации онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 114–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120.

For citation: Gilmutdinova I.R., Eremin P.S., Fesyun A.D., Butenko A.V. The use of the methods of extracorporeal hemocorrection in complex treatment of malignant tumors and rehabilitation of cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 114–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.Р. Гильмутдинова¹, П.С. Еремин¹, А.Д. Фесюн¹, А.В. Бутенко²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 121099, г. Москва, Новый Арбат, 32. E-mail: ereminps@gmail.com¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия²

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23²

Аннотация

Цель исследования – анализ литературных данных об использовании экстракорпоральной гемокоррекции как важнейшего патогенетически обоснованного компонента реабилитационных мероприятий у онкобольных. **Материал и методы.** Анализ отечественной и зарубежной литературы по ключевым словам: онкорезабилитация, плазмаферез, экстракорпоральная гемокоррекция, гемодиализ. В ходе анализа было обработано более 250 статей, 42 из них использовали для написания обзора. **Результаты.** Методы экстракорпоральной гемокоррекции успешно используются в клинической практике для комплексного лечения ряда заболеваний, в связи с чем рассматривается возможность их внедрения в комплекс реабилитационных мероприятий онкологических больных. В обзоре представлены данные литературы о возможности использования методов экстракорпоральной гемокоррекции для компенсации патофизиологических процессов, которые возникают в результате развития злокачественных новообразований. **Заключение.** Проведенный анализ свидетельствует о том, что к настоящему времени накоплен определенный положительный опыт применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в реабилитации онкологических больных. Однако до настоящего момента не выработаны четкие критерии к применению этих методов, а также критерии оценки их эффективности.

Ключевые слова: онкорезабилитация, плазмаферез, экстракорпоральная гемокоррекция, гемодиализ, реология крови.

THE USE OF THE METHODS OF EXTRACORPORAL HEMOCORRECTION IN COMPLEX TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS AND REHABILITATION OF CANCER PATIENTS

I.R. Gilmutdinova¹, P.S. Eremin¹, A.D. Fesyun¹, A.V. Butenko²

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia¹

32, New Arbat, 121099-Moscow, Russia. E-mail: ereminps@gmail.com¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia²

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze literature data on the use of extracorporeal hemocorrection as a pathogenetically significant component of rehabilitation for cancer patients. **Material and Methods.** Literature search was carried out using keywords: rehabilitation of cancer patients, plasmapheresis, extracorporeal hemocorrection, hemodialysis. Out of 250 selected articles, 42 were used to write a review. **Results.** Methods of extracorporeal hemocorrection are successfully used in the treatment of a wide range of diseases; therefore, the feasibility of applying these methods for rehabilitation of cancer patients is being studied. The review presents literature data on the feasibility of using the methods of extracorporeal hemocorrection methods to compensate for the pathophysiological processes related to cancer development. **Conclusion.** The analysis shows that a positive experience of using the methods of extracorporeal hemocorrection for rehabilitation of cancer patients has been gained. However, no clear criteria for the application of these methods and for the assessment of their effectiveness have been developed.

Key words: rehabilitation of cancer patients, plasmapheresis, extracorporeal hemocorrection, hemodialysis, blood rheology.

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют серьезную проблему для человечества, поскольку в современном обществе онкопатология занимает второе место в структуре причин смертности, уступая лишь болезням системы кровообращения [1]. В Российской Федерации абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями в 2017 г. составило 617 177 человек, прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0 %. На учете на конец 2017 г. стояло 3 630 567 пациентов (2,5 % населения) [2].

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволило увеличить долю больных, у которых достигается длительная ремиссия, даже при распространенных ЗНО [3]. В то же время современные технологии противоопухолевого лечения весьма агрессивны, их применение характеризуется высокой частотой побочных реакций, которые приводят к серьезным нарушениям различных функций организма и существенно влияют на качество жизни пациентов [3–5]. Основной целью реабилитации у этих пациентов является повышение качества жизни, которое рассматривается как важнейший критерий эффективности реабилитационных мероприятий [5].

Особенности реабилитации онкологических больных заключаются, прежде всего, в том, что при разработке комплекса мероприятий следует учитывать особенности биологии опухолевого роста [4, 6, 7]. Основная задача медицинской реабилитации в онкологии заключается в применении различных методов, направленных на восстановление и/или компенсацию нарушенных функций, предупреждение инвалидности и улучшение качества жизни пациента. При этом основой ранней реабилитации онкологических больных являются различные дезинтоксикационные мероприятия, целью которых является быстрое выведение из организма продуцируемых опухолью токсических веществ, а также продуктов цитостатического воздействия и лучевой терапии [6, 7]. Программа дезинтоксикационных мероприятий для онкологического

пациента должна состоять из широкого спектра воздействий, в том числе парентерального введения изотонических растворов солей, реологически активных препаратов с целью искусственной гемодилюции с форсированием диуреза, использования методов плазмафереза (ПФ) и гемодиализа. Применение ПФ позволяет быстро удалять из организма патологические субстраты, нормализует реологические свойства крови (РСК), что в значительной степени определяет лечебную эффективность метода [8, 9].

В патофизиологической цепочке от момента воздействия повреждающего фактора до необратимых изменений клеток и тканей существует множество точек для эффективного лечебного вмешательства. Однако медикаментозные и другие традиционные методы воздействия на РСК далеко не всегда позволяют достичь требуемого, в том числе реологического, эффекта [10]. В связи этим внимание исследователей все больше привлекают возможности использования экстракорпоральных методов гемокоррекции, позволяющих воздействовать на РСК [11, 12], среди которых важнейшее место принадлежит ПФ, широко используемому при целом ряде заболеваний и патологических состояний [13, 14].

Плазмаферез – трансфузиологическое вмешательство, при котором удаляют плазму, возвращая форменные элементы крови, взвешенные в плазмозамещающем растворе [15, 16]. Термин впервые был предложен J. Abel et al. в 1914 г. С 1946 г. и по настоящее время плазмаферез проводится в трансфузиологической практике у доноров. В настоящее время ПФ, помимо использования на станциях переливания крови для заготовки компонентов крови, также применяется в комплексном лечении ряда заболеваний. Показано, что после применения этой процедуры отмечается достоверное и устойчивое снижение до нормы содержания общего белка, белков острой фазы, фибриногена, триглицеридов, холестерина, количества тромбоцитов и аутоиммунных антител, продуктов перекисного

окисления липидов, снижение гиперкоагуляционного синдрома, улучшение РСК [17, 18].

Клиническая эффективность дезинтоксикационных воздействий у онкобольных объясняется, в частности, способностью этих методов элиминировать из организма-опухоленосителя биологически активные вещества, которые оказывают стимулирующее влияние на клетки опухоли. Согласно современным данным, полученным молекулярно-биологическими методами, субстратом интоксикации у больных злокачественными опухолями является ДНК опухолевой природы, являющаяся продуктом деградации опухолевых клеток и регистрируемая в свободном виде в плазме крови. Внеклеточная опухолевая ДНК присутствует в биологических средах онкологического больного с клинически манифестировавшей опухолью [19], количество ее может лавинообразно нарастать на фоне эффективной терапии, проявляясь более или менее выраженным синдромом лизиса опухоли [20]. Синдром лизиса опухоли описан в основном для химиочувствительных опухолей, но субклинические его формы могут наблюдаться при любой степени регрессии опухоли в ответ на лечение, проявляясь в виде увеличения количества свободной ДНК опухолевого происхождения в плазме крови [19]. Это обосновывает проведение дезинтоксикационной терапии на фоне специфической противоопухолевой терапии практически у каждого пациента. Эффективная терапия синдрома лизиса опухоли помимо мощного дезинтоксикационного воздействия и облегчения общего состояния пациента способна усиливать эффективность противоопухолевой терапии, воздействуя на пуриновый обмен. Способствуя выведению конечных продуктов пуринового обмена, дезинтоксикационная терапия разрывает круг опухолевой прогрессии [21].

Как было указано выше, одним из наиболее частых показаний к применению метода плазмафереза рассматривается детоксикация организма на фоне проведения химио- и лучевой терапии. Также ПФ проводится пациентам с высоким уровнем белка при наличии риска развития синдрома повышенной вязкости крови, применяется метод при макроглобулинемии Вальденстрема, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, истинной эритроцитарной аплазии (PRCA) и полиневропатии, ассоциированной с гематологическими нарушениями. Одним из сравнительно новых показаний является гемофагоцитарный синдром (ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) [21].

Применение плазмафереза в онкологии впервые было научно обосновано Crile et al. в 1908 г. при трансмиссивных опухолях у собак. В 1970-х гг. в плазме онкологических пациентов были обнаружены факторы иммуносупрессии, от которых с помощью процедур плазмафереза можно избавиться [22, 23]. Считается, что выполнение процедуры у

пациентов со злокачественными новообразованиями способствует нормализации как иммунного статуса, так и гомеостаза [24]. Следует отметить отсутствие других методов лечения в онкологии, улучшающих общее состояние пациентов со злокачественными опухолями терминальной стадии. Предполагают, что в будущем плазмаферез будет еще более широко применяться на этапах лечения и реабилитации в рамках иммуномодуляции и детоксикации в онкологии [26]. При этом эффективны и востребованы оба вида плазмафереза – автоматический центрифужный и мембранный. При автоматическом плазмаферезе плазма удаляется из кровотока пациента и заменяется жидкостью на белковой основе (5 % раствором человеческого альбумина или белковой фракции плазмы или свежезамороженной плазмой). Мембранное разделение и иммуносорбция позволяют более избирательно удалять патологические белки из плазмы пациента, после чего плазма возвращается пациенту [25]. Плазмаферез был эффективен при лечении повышенной вязкости крови и в ряде наблюдений при паранеопластическом синдроме. Метод также может быть эффективен при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпury, ассоциированной с терапией митомицином-С. Иммуносорбция с белком А, с помощью которой избирательно удаляются циркулирующие иммунные комплексы, может приводить к активации системы комплемента, усиливать бластогенные реакции и увеличивать активность естественных клеток-киллеров. Было показано, что метод вызывает частичный ответ при раке молочной железы и толстой кишки, а также при саркоме Капоши и при приобретенном иммунодефиците. Обсуждается эффективность применения ПФ при множественной миеломе, осложненной острой почечной недостаточностью. Задачей исследования V. Premuzic et al. была оценка возможности удаления свободных легких цепей (FLC) у пациентов с множественной миеломой и острой почечной недостаточностью с помощью ПФ на фоне химиотерапии с целью улучшения функции почек и выживаемости [26]. В исследовании приняли участие 29 пациентов с множественной миеломой и острой почечной недостаточностью. Пациенты были разделены на 2 группы и получали плазмаферез и химиотерапию либо препарат бортезомиб. По окончании лечения в группе ПФ по сравнению с группой, получавшей бортезомиб, наблюдалось значимое снижение FLC. Выживаемость на фоне плазмафереза и бортезомиба была одинаковой. У пациентов, которым было проведено более 3 сеансов ПФ, наблюдались значительно более выраженное снижение FLC и более высокая выживаемость, чем у пациентов после 2 сеансов ПФ. Таким образом, было продемонстрировано, что применения метода существенно снижает концентрацию FLC, в отличие от бортезомиба, в особенности после нескольких процедур,

однако ПФ необходимо применять в сочетании с химиотерапевтическими препаратами с целью более эффективного восстановления функции почек и, следовательно, увеличения выживаемости пациента [27].

Типичными патогенетическими сдвигами, наблюдающимися у больных с онкопатологией, являются нарушения системного кровотока, гипоксия, эндогенная интоксикация. У значительной части этих пациентов эндогенная интоксикация может являться следствием развития печеночной недостаточности. В патогенезе печеночной недостаточности важнейшая роль принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления, которая способствует поступлению продуктов перекисного окисления липидов в системный кровоток, усиливая проявления эндогенной интоксикации [31]. Определенное значение в патогенезе печеночной недостаточности имеет аммонийная интоксикация, которая усиливается после устранения обтурации или окклюзии желчных путей (ЖП), наблюдающейся, например, при механической желтухе опухолевого генеза, вследствие одномоментного поступления в паретичную кишку желчи с большим количеством накопившихся из-за ее застоя аммиака, фенолов, индола. Повреждение гепатоцитов прогрессирует в случае неадекватности проводимых лечебных мероприятий, при этом развиваются такие функциональные состояния поврежденной печени, как гепатоцеллюлярная несостоятельность и гепатопривный синдром. Разумеется, проявления печеночной недостаточности влияют на все системы организма, среди них следует выделить: нарушения гомеостаза, расстройства гемодинамики, нарушения свертывающей системы крови, нарушения кишечной моторики, изменения экскреторной функции почек [32]. На этом фоне усиление эндогенной интоксикации может приводить к развитию энцефалопатии, которая, в свою очередь, служит предиктором летального исхода [33].

В ряде случаев при длительной выраженной механической обтурации развивается сочетанная недостаточность функции печени и почек – гепаторенальный синдром. Основную роль в его развитии играет длительное нарушение органного кровообращения. К остро развившейся функциональной недостаточности печени присоединяется нефропатия, этому способствуют гипоксия, циркуляторная и тканевая, а также значительная эндогенная интоксикация [34]. В целом, длительный эндотоксикоз и неэффективность его коррекции способствуют трансформации функциональных нарушений печени в гепатоцеребральную недостаточность, развитие которой имеет под собой морфологическую основу. В то же время развитие этого патологического процесса в большинстве случаев может быть эффективно купировано путем осуществления комплекса патогенетически

обоснованных лечебных мероприятий, включающих использование методов экстракорпоральной детоксикации.

Повреждение печени и развитие клинического синдрома печеночной недостаточности усиливаются из-за активации врожденной иммунной системы посредством так называемых ассоциированных с повреждением молекулярных частиц, которые выделяются гепатоцитами и другими клетками печени при их гибели. Так, установлено, что в развитии печеночной недостаточности участвуют белок амфотерин (HMGB1), белок теплового шока 70 и фрагменты дезоксирибонуклеиновых кислот [35]. В крови больных накапливаются промежуточные продукты обмена (пировиноградная, молочная, трикарболовая кислота и другие), которые способствуют формированию метаболического ацидоза.

Основным проявлением и предиктором описанных нарушений является прогрессирующая печеночная энцефалопатия [36]. Патогенез энцефалопатии связывают с церебротоксическим действием метаболитов, которые накапливаются в крови при печеночной недостаточности. Показано, что накопление аммиака в крови повреждает мембраны нейронов, что приводит к их деполяризации и потере внутриклеточного калия [37]. Накапливающиеся в крови фенол, тирозин, тиртофан, метионин и гамма-аминомасляная кислота также оказывают выраженное церебротоксическое действие. Гипоксия и связанные с ней нарушения метаболизма, гипопроотеинемия, гиповолемия ускоряют наступление энцефалопатии при онкологических заболеваниях.

Вышеприведенные механизмы развития опухолевой эндогенной интоксикации и печеночной недостаточности свидетельствуют о целесообразности применения методов экстракорпоральной детоксикации у онкологических больных. Интенсивная терапия эндогенной интоксикации при опухолевых поражениях представляет одну из сложных междисциплинарных проблем, в решении которой должны участвовать хирурги, реаниматологи, патофизиологи, трансфузиологи. В последние годы появляются сообщения об успешном лечении печеночной недостаточности с применением технологий консервативного, хирургического, а также так называемых парахирургических методов лечения, в основе применения которых лежит замещение функций естественных органов детоксикации [38, 39].

Плазмаферез используется в лечении больных с печеночной недостаточностью с середины 60-х гг. XX в. Рядом авторов продемонстрирована эффективность использования гемодиализа, в частности, у пациентов с проявлениями гепатоцеребральной недостаточности, осложненной отеком мозга и внутрисерепной гипертензией [40, 41]. Некоторые исследователи считают, что в качестве наиболее предпочтительного экстракорпорального метода

детоксикации следует рассматривать гемофиль-трацию [42].

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует, что к настоящему времени накоплен определенный опыт применения экстракорпоральных методов в клинической практике у больных со злокачественными опухолями, однако их воздействие на организм в целом и реологические свойства крови в частности изучены недостаточно. В большинстве случаев методы экстракорпоральной детоксикации, в частности ПФ, достаточно эффективно применяются у больных с заболеваниями системы крови, а также в ходе купирования эндотоксикации у онкопациентов, вызванной развитием печеночной недостаточности. Установлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями ПФ вызывает изменения белкового состава плазмы, сни-

жая уровень интоксикации организма, уменьшает концентрацию циркулирующих в крови иммунных комплексов, удаляет из кровотока специфические и неспецифические ингибирующие факторы, изменяет иммунореактивность организма. Однако до настоящего момента не выработаны четкие клинические и лабораторные критерии к применению этих методов, критерии оценки их эффективности в аспекте влияния на вязкость крови онкобольных. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки эффективности применения методов экстракорпоральной детоксикации в составе комплексной терапии и реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями на основе глубокого изучения механизмов влияния данного метода на реологические свойства крови, функцию всех систем организма, а также на качество жизни рассматриваемых контингентов больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018; 68(6): 394–424.
2. 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., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Ohlsson-Nevo E., Alkebro I., Ahlgren J. Cancer patients' interest in participating in cancer rehabilitation. Acta Oncol. 2019 Dec; 58(12): 1676–1683. doi: 10.1080/0284186X.2019.1633017.
4. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных. Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: 10–15. [Cherkasova E.A., Krom I.L., Novichkova I.Yu. Medical-sociological justification of rehabilitation of oncological patients. Modern problems of science and education. 2013; 2: 10–15. (in Russian)].
5. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных. Международный медицинский журнал. 2010; 4: 11–13. [Balabukha O.S. Quality of life as the foundation of cancer patient rehabilitation programs. International Medical Journal. 2010; 4: 11–13. (in Russian)].
6. Dennett A.M., Shields N., Peiris C.L., Prendergast L.A., O'Halloran P.D., Parente P., Taylor N.F. Motivational interviewing added to oncology rehabilitation did not improve moderate-intensity physical activity in cancer survivors: a randomised trial. J Physiother. 2018 Oct; 64(4): 255–263. doi: 10.1016/j.jphys.2018.08.003.
7. Ngoune R., Contini C., Hoffmann M.M., von Elverfeldt D., Winkler K., Putz G. Optimizing Antitumor Efficacy and Adverse Effects of Pegylated Liposomal Doxorubicin by Scheduled Plasmapheresis: Impact of Timing and Dosing. Curr Drug Deliv. 2018; 15(9): 1261–70. doi: 10.2174/1567201815666180518125839.
8. Pinna A., Nuvoli E., Blasetti F., Posadinu M.A., Boscia F. Plasmapheresis, Intravenous Immunoglobulins, and Autologous Serum Eyedrops in the Acute Eye Complications of Toxic Epidermal Necrolysis. Eur J Ophthalmol. 2017 Nov 8; 27(6): 658–663. doi: 10.5301/ejo.5000923.
9. Zantek N.D., Boral L.I., Li Y., Yamada C., Svensson A.M., Crane J.E., Smith R.E., Pagano M.B., Rollins-Raval M.A., Schmidt A.E., Wong E.C.C., Wu Y. Hemostasis management and therapeutic plasma exchange: Results of a practice survey. J Clin Apher. 2018 Oct; 33(5): 604–610. doi: 10.1002/jca.21653.
10. Lei Y., Chen M., Xiong G., Chen J. Influence of virtual intervention and blood rheology on mass transfer through thoracic aortic aneurysm. J Biomech. 2015 Sep 18; 48(12): 3312–22. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.06.022.
11. de Jooe A.A., Sanders J.S., Smid W.M., Stegeman C.A. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. J Clin Apher. 2014 Oct; 29(5): 266–72. doi: 10.1002/jca.21318.
12. Murphy D.A., Hockings L.E., Andrews R.K., Aubron C., Gardiner E.E., Pellegrino V.A., Davis A.K. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. Transfus Med Rev. 2015 Apr; 29(2): 90–101. doi: 10.1016/j.tmr.2014.12.001.
13. Киреев С.С. Плазмаферез в комплексе восстановительной терапии. Клиническая медицина и фармакология. 2015; 4(4): 41–42. [Kireev S.S. Plasmapheresis in the complex of rehabilitation therapy. Clinical medicine and pharmacology. 2015; 4(4): 41–42. (in Russian)].
14. Yeh J.H., Lin C.M., Chen W.H., Chiu H.C. Effects of double filtration plasmapheresis on nocturnal respiratory function in myasthenic patients. Artif Organs. 2013 Dec; 37(12): 1076–9. doi: 10.1111/aor.12128.
15. Воинов В.А. Плазмаферез в лечении острого панкреатита. Эфферентная и физико-химическая медицина. 2012; 2: 14–16. [Voynov V.A. Plasmapheresis in the treatment of acute pancreatitis. Effluent and physico-chemical medicine. 2012; 2: 14–16. (in Russian)].
16. Armstead S.I., Hellmark T., Wieslander J., Zhou X.J., Saxena R., Rajora N. A Case of Alport Syndrome with Posttransplant Antiglomerular Basement Membrane Disease despite Negative Antiglomerular Basement Membrane Antibodies by EIA Treated with Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin. Case Rep Transplant. 2013; 2013: 164016. doi: 10.1155/2013/164016.
17. Котов С., Зубцов В. Плазмаферез в терапии ишемического инсульта. Врач. 2010; 8: 73–75. [Kotov S., Zubtsov V. Plasmapheresis in therapy for ischemic stroke. Vrach (The Doctor). 2010; 8: 73–75. (in Russian)].
18. Соловьева И.Н., Порешина С.А., Бабаев М.А., Еременко А.А. Плазмаферез после операций на аорте и магистральных сосудах. Руководство по хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты. М., 2010: 141–153. [Solovieva I.N., Poreshina S.A., Babaev M.A., Eremenko A.A. Plasmapheresis after operations on the aorta and great vessels. Guidelines for the surgery of thoracoabdominal aortic aneurysms. M., 2010: 141–153. (in Russian)].
19. Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment. Future Oncol. 2015; 11(4): 545–8.
20. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T., Piskorz A.M., Parkinson C., Chin S.F., Kingsbury Z., Wong A.S., Marass F., Humphray S., Hadfield J., Bentley D., Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C., Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature. 2013; 497(7447): 108–12. doi: 10.1038/nature12065.
21. Markel A., Habashe N., Aviv A., Monich O., Elmalah I., Marei N., Tovbin D. Plasmapheresis in a Patient with Sarcoidosis Who Developed Multiple Myeloma and Massive Free Kappa Light Chains Nephropathy. Isr Med Assoc J. 2018 May; 20(5): 324–326.
22. Israel L., Edelstein R., Mannoni P., Radot E., Greenspan E.M. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer: clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of «nonspecific blocking factors». Cancer. 1977; 40(6): 3146–54. doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<3146::aid-cnrc2820400659>3.0.co;2-n.
23. Misiani R., Remuzzi G., Bertani T., Licini R., Levoni P., Crippa A., Mecca G. Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. Am J Med. 1979 Apr; 66(4): 684–8. doi: 10.1016/0002-9343(79)91185-9.

24. Hirano R., Namazuda K., Suemitsu J., Harashima T., Hirata N. Plasma separation using a membrane. *Transfus Apher Sci.* 2017 Oct; 56(5): 649–653. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.008.
25. Drew M.J. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher.* 2002 Feb; 6(1): 45–52. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00393.x.
26. Sethi J., Ramachandran R., Malhotra P., Nada R., Pinnamaneni V., Kumar V., Rathi M., Kohli H.S., Gupta K.L. Plasma exchange in the management of new onset multiple myeloma with cast nephropathy treated with bortezomib based chemotherapy. *Nephrology (Carlton).* 2017; 22(12): 1035–36. doi: 10.1111/nep.12979.
27. Premuzic V., Batinic J., Roncevic P., Basic-Jukic N., Nemet D., Jelakovic B. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Kidney Injury in Patients With Multiple Myeloma: Should We Abandon It? *Ther Apher Dial.* 2018 Feb; 22(1): 79–86. doi: 10.1111/1744-9987.12606.
28. Yu X., Gan L., Wang Z., Dong B., Chen X. Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 May; 53(5): 391–7. doi: 10.5414/CP202245.
29. Clark W.F., Garg A.X. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int.* 2008 Jun; 73(11): 1211–3. doi: 10.1038/ki.2008.117.
30. Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda A.A., O'Brien P.C., Holley K.E. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1990 Apr; 150(4): 863–9.
31. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972: 252 с. [Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, 1972. 252 p. (in Russian)].
32. Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Apr; 20(2): 202–9. doi: 10.1097/MCC.0000000000000073.
33. Дудник Л.Б., Цюпко А.Н., Шупик М.А., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Алесенко А.В. Взаимосвязь между показателями перекисного окисления липидов при механической желтухе и после восстановления желчного пузыря. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145(1): 39–43. [Dudnik L.B., Tsyupko A.N., Shupik M.A., Akhaladze G.G., Galperin E.I., Platonova L.V., Alesenko A.V. The relationship between indicators of lipid peroxidation in obstructive jaundice and after recovery of bile. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008; 145(1): 39–43. (in Russian)].
34. Дуткевич И.Г., Колосков А.В. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014; 173(2): 92–99. [Dutkevich I.G., Koloskov A.V. Possibilities of transfusion therapy in surgical practice. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014; 173(2): 92–99. (in Russian)].
35. Antoine D.J., Williams D.P., Kipar A., Jenkins R.E., Regan S.L., Sathish J.G., Kitteringham N.R., Park B.K. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo. *Toxicol Sci.* 2009 Dec; 112(2): 521–31. doi: 10.1093/toxsci/kfp235.
36. Lee K.C., Baker L.A., Stanzani G., Alibhai H., Chang Y.M., Jimenez Palacios C., Leckie P.J., Giordano P., Priestnall S.L., Antoine D.J., Jenkins R.E., Goldring C.E., Park B.K., Andreola F., Agarwal B., Mookerjee R.P., Davies N.A., Jalan R. Extracorporeal liver assist device to exchange albumin and remove endotoxin in acute liver failure: Results of a pivotal pre-clinical study. *J Hepatol.* 2015 Sep; 63(3): 634–42. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.020.
37. Monga S.P.S. Molecular pathology of liver disease. Molecular pathology library. New York: Springer, 2011. 7–25.
38. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Пеньева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Анестезиология и реаниматология. 2014; 59(5): 4–10. [Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Komardina E.V., Peneva E.V., Nazarova E.I., Krotenko N.P., Goptner R.A. Artificial liver support devices in patients with acute liver failure after cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2014; 59(5): 4–10. (in Russian)].
39. Antozzi C. Plasmapheresis in central nervous system disorders. *G Ital Nefrol.* 2012 Jan-Feb; 29 Suppl 54: S130–4.
40. Даугирдас Д.Т., Блейк П.Дж., Инг Т.С. Руководство по диализу. М., 2003. 742 с. [Daugirdas D.T., Blake P.J., Ing T.S. *Dialysis manual.* Moscow, 2003. 742 p. (in Russian)].
41. Cordoba J., Blei A.T., Mujais S. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis. *Artif Organs.* 1996; 20(7): 800–3. doi: 10.1111/j.1525-1594.1996.tb04544.x.
42. Fuhrmann V., Horvatis T., Drolz A., Rutter K. Extracorporeal therapy of patients with liver disease in the intensive care unit. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014 May; 109(4): 246–51. doi: 10.1007/s00063-013-0321-4.

Поступила/Received 31.07.2019
Принята в печать/Accepted 02.08.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом биомедицинских технологий, ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8797-2041. AuthorID (РИНЦ): 879221. Researcher ID (WOS): E-8643-2017.

Еремин Петр Серафимович, заведующий лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8597-6596. AuthorID (РИНЦ): 735243. Researcher ID (WOS): Q-9322-2017.

Фесюн Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2008-0463. AuthorID (РИНЦ): 847619.

Бутенко Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6880-2039. AuthorID (РИНЦ): 283092.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна: разработка концепции научной работы, анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Еремин Петр Серафимович: разработка концепции научной работы, анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Фесюн Анатолий Дмитриевич: написание черновика рукописи, пересмотр формулировок в тексте, написание заключения.

Бутенко Алексей Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Iroda R. Gilmutdinova, MD, PhD, Head of the department of biomedical technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-8643-2017.

Petr S. Eremin, Head of the laboratory of cellular technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): Q-9322-2017

Anatoly D. Fesyun, MD, Director of National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Alexey V. Butenko, MD, Professor, Chief Physician of the Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Iroda R. Gilmutdinova: study conception, literature review, drafting of the manuscript.

Petr S. Eremin: study conception, literature review, drafting of the manuscript.

Anatoly D. Fesyun: analysis of the draft of the manuscript, text revision, writing of the conclusion of the manuscript.

Alexey V. Butenko: analysis and interpretation of data, critical revision of the 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: Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б., Бывальцев В.А., Шагдурова И.А. Гематологические нежелательные лекарственные реакции при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и цитостатических препаратов в лечении глиобластомы: систематический обзор. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 121–130. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-121-130.

For citation: Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B., Byvaltsev V.A., Shagdurova I.A. Hematotoxic adverse drug reactions associated with vascular endothelial growth factor inhibitors and cytotoxic drugs in the treatment of glioblastoma: a systematic review. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 121–130. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-121-130.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

И.А. Степанов¹, М.А. Шамеева¹, Д.Б. Кручинин¹,
В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Шагдурова¹

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия¹

Россия, г. Иркутск, 664022, ул. 3 июля, 8. E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина», г. Иркутск, Россия²

Россия, г. Иркутск, 664005, ул. Боткина, 10²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1³

ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия⁴

Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100⁴

Аннотация

Эффективность использования ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) в терапии глиобластомы за счет достоверного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования наглядно продемонстрирована в ряде исследований. Применение анти-VEGF агентов ассоциировано с развитием ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), среди которых наибольшую распространенность имеют гематологические. **Цель исследования** – выполнить систематический обзор, основанный на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые изучают виды и частоту встречаемости гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и химиотерапевтических агентов в терапии глиобластомы. **Материал и методы.** Выполнен поиск рандомизированных контролируемых клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2008 г. по август 2019 г., касающихся безопасности применения анти-VEGF лекарственных средств в качестве основного/вспомогательного способа лечения пациентов с глиобластомой. Сформированы основные критерии соответствия включения исследований в настоящий систематический обзор. **Результаты.** В объединенный анализ данных включены 13 рандомизированных контролируемых клинических исследований. Средняя частота гематологических НЛР при использовании анти-VEGF агентов в качестве монотерапии глиобластомы составила 27,7 %, основными видами НЛР являлись нейтропения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при применении цитостатиков равнялась 48,1 %, при этом чаще всего наблюдались лимфопения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при комбинированном использовании анти-VEGF и химиотерапевтических препаратов составила 46,2 %, в основном возникали тромбоцитопения, нейтропения и анемия. При сочетанном применении анти-VEGF, химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии гематологических НЛР в среднем возникали в 12,3 % случаев, чаще всего наблюдалась тромбоцитопения тяжелой степени. **Заключение.** Применение анти-VEGF препаратов в виде монотерапии глиобластомы ассоциировано с

меньшей частотой гематологических НЛР. При этом наиболее безопасным анти-VEGF агентом является бевацизумаб. Наибольшая частота гематологических НЛР характерна для комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов, таких как цедираниб с ломустинном и бевацизумаб с карбоплатином.

Ключевые слова: глиобластома, антиангиогенная терапия, цитостатические препараты, нежелательные лекарственные реакции, гематологическая токсичность.

HEMATOTOXIC ADVERSE DRUG REACTIONS ASSOCIATED WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITORS AND CYTOTOXIC DRUGS IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

I.A. Stepanov¹, M.A. Shameeva¹, D.B. Kruchinin¹, V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4},
I.A. Shagdurova¹

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia¹
8, July 3 Street, 664022, Irkutsk, Russia. E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com¹
Road Clinical Hospital at st. Irkutsk-Passenger, Irkutsk, Russia²
10, Botkin Street, 664005, Irkutsk, Russia²
Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³
1, Fighters of the Revolution Street, 664003, Irkutsk, Russia³
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia⁴
100, Yubileiny district, 664049, Irkutsk, Russia⁴

Abstract

Several studies have shown that the use of inhibitors of vascular endothelial growth factor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) in the treatment of glioblastoma results in a significant increase in the rate of progression-free survival. However, administration of anti-VEGF agents is associated with the development of a wide range of adverse drug reactions (ADR), among which, hematotoxic ADR is the most common. **The purpose of this study** was to conduct a systematic review based on the results of randomized controlled clinical studies on the type and frequency of hematotoxic ADRs associated with anti-VEGF and chemotherapeutic agents in the treatment of glioblastoma. **Material and Methods.** Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases were used to identify reports from randomized controlled clinical studies on the safety of anti-VEGF drugs as the main/auxiliary treatment for patients with glioblastoma, and published from January 2008 to August 2019. The main criteria for inclusion of studies in the systematic review were determined. **Results.** The combined data analysis included 13 randomized controlled clinical trials. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with anti-VEGF agents in monotherapy for glioblastoma was 27.7 %. Neutropenia and thrombocytopenia were the most common types of ADR. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with cytotoxic drugs in monotherapy for glioblastoma was 48.1 %, and lymphopenia and thrombocytopenia were the main types of hematotoxic ADRs. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with the combined use of anti-VEGF and chemotherapeutic drugs was 46.2 %. In this case, the most common ADRs were thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. The use of a combination of anti-VEGF, chemotherapeutic drugs and radiation therapy was associated with the development of hematotoxic ADRs with an average incidence of 12.3 %. The most common ADR was severe thrombocytopenia. **Conclusion.** The use of anti-VEGF drugs as monotherapy for glioblastoma was associated with a lower incidence of hematotoxic ADRs. In this case, bevacizumab was the safest anti-VEGF agent in relation to hematotoxicity. The highest incidence of hematotoxic ADRs is observed for a combination of anti-VEGF and cytotoxic drugs, such as cediranib with lomustine and bevacizumab with carboplatin.

Key words: glioblastoma, antiangiogenic therapy, cytotoxic drugs, adverse drug reactions, hematotoxicity.

Введение

Глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга, имеющей неблагоприятный прогноз [1, 2]. При данной патологии показатели 2-летней выживаемости составляют менее 30 %, 5-летней выживаемости – менее 10 % [3]. Стандартный про-

токол лечения впервые выявленной глиобластомы включает в себя микронеурхирургическую резекцию опухоли с последующим курсом лучевой терапии и химиотерапии темозоломидом [4]. Несмотря на совершенствование данных методов лечения, глиобластома неизбежно рецидивирует, а медиана общей выживаемости не превышает 15 мес [5].

Низкая эффективность цитостатических препаратов в лечении глиобластомы привела к разработке и внедрению в клиническую практику новой группы лекарственных средств – антиангиогенных таргетных препаратов [6]. Ряд исследований доказывают, что глиобlastoma представляет собой опухолевую ткань с развитой микроваскулярной сетью, которая участвует в росте и прогрессировании новообразования [7–9]. Ускоренное развитие микроваскулярной сети в глиобlastоме происходит благодаря синтезу опухолевыми клетками большого количества фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [10]. По этой причине разработка анти-VEGF агентов представляется одним из наиболее перспективных способов таргетного лечения глиобlastомы за счет ингибирования процессов неоваскулогенеза и опосредованного снижения поступления питательных веществ в опухолевую ткань [11, 12].

Действие антиангиогенных препаратов направлено на различные механизмы формирования микрососудистой сети (рис. 1), что взято за основу их фармакологической классификации на прямые, не прямые и смешанные ингибиторы неоваскулогенеза [11]. Широкое применение в терапии глиобlastомы получили следующие анти-VEGF агенты: бевацизумаб (химерное человеческое рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF), ранибизумаб (моноклональное гуманизированное антитело к рецептору VEGF-A), афлиберцепт (рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF-A, VEGF-B и плацентарному фактору роста (Placental Growth Factor, PlGF)), цедираиб (ингибитор тирозинкиназ рецептора VEGF2, рецепторов α и β тромбоцитарного фактора роста (Platelet-derived Growth Factor PDGF), рецепторов фактора роста стволовых

клеток (Stem Cell Factor, SCF)) и циленгитид (высокоселективный ингибитор трансмембранного клеточного рецептора интегрина) [11, 12].

Эффективность использования анти-VEGF препаратов в терапии глиобlastомы в виде достоверного увеличения выживаемости без прогрессирования наглядно продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований, а также подтверждена в некоторых систематических обзорах и метаанализах [13–16]. Необходимо отметить, что применение анти-VEGF агентов ассоциировано с развитием ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), среди которых наибольшую распространенность имеют гематологические реакции [17]. Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных продемонстрировал отсутствие исследований, посвященных изучению видов и частоты гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и цитостатических препаратов в терапии глиобlastомы.

Цель исследования – выполнить систематический обзор, основанный на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые изучают виды и частоту гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и химиотерапевтических агентов в терапии глиобlastомы.

Материал и методы

Выполнен поиск рандомизированных контролируемых клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2008 г. по август 2019 г., касающихся безопасности применения анти-VEGF препаратов при лечении

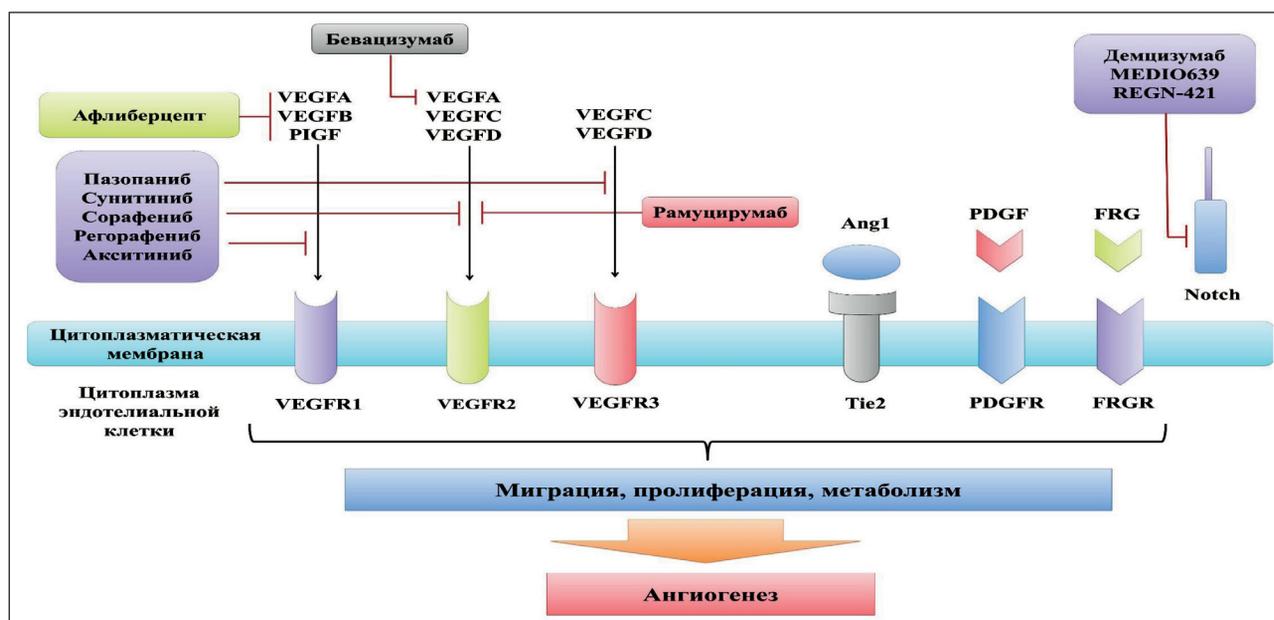


Рис. 1. Фармакодинамические особенности различных анти-VEGF препаратов
Fig. 1. Pharmacodynamic features of various anti-VEGF drugs

больных глиобластомой. Анализ литературных источников осуществлен 3 исследователями. При возникновении разногласий относительно включения литературного источника в систематический обзор решение принималось коллегиально при участии всего авторского коллектива.

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «glioblastoma», «glioma», «anti-vascular endothelial growth factor», «anti-VEGF», «bevacizumab», «ranibizumab», «onartuzumab», «dazatinib», «afibercept», «cilengitide», «cediranib», «adverse drug reactions», «hematotoxicity» для англоязычных систем, «рандомизированное контролируемое исследование», «глиобластома», «глиома», «анти-фактор роста эндотелия сосудов», «анти-VEGF», «бевацизумаб», «ранибизумаб», «онартузумаб», «дазатиниб», «афлиберцепт», «циленгитид» и «цедираниб», «нежелательные лекарственные реакции», «гематотоксичность» – для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На 2-м этапе просматривали аннотации статей и

исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На 3-м этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рис. 2).

При планировании исследования определены следующие критерии соответствия литературных источников: включенные исследования – изучающие эффективность и безопасность применения анти-VEGF препаратов при лечении пациентов с глиобластомой; участники исследования – пациенты с впервые выявленной и рецидивной глиобластомой; применяемые анти-VEGF препараты – прямые анти-VEGF и непрямые анти-VEGF агенты; изучаемые НЛР – гематологические НЛР различной тяжести; дизайн исследований – рандомизированные контролируемые клинические исследования II–III фазы.

Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [18]. Исследователями изучены виды и частота встречаемости гематологических

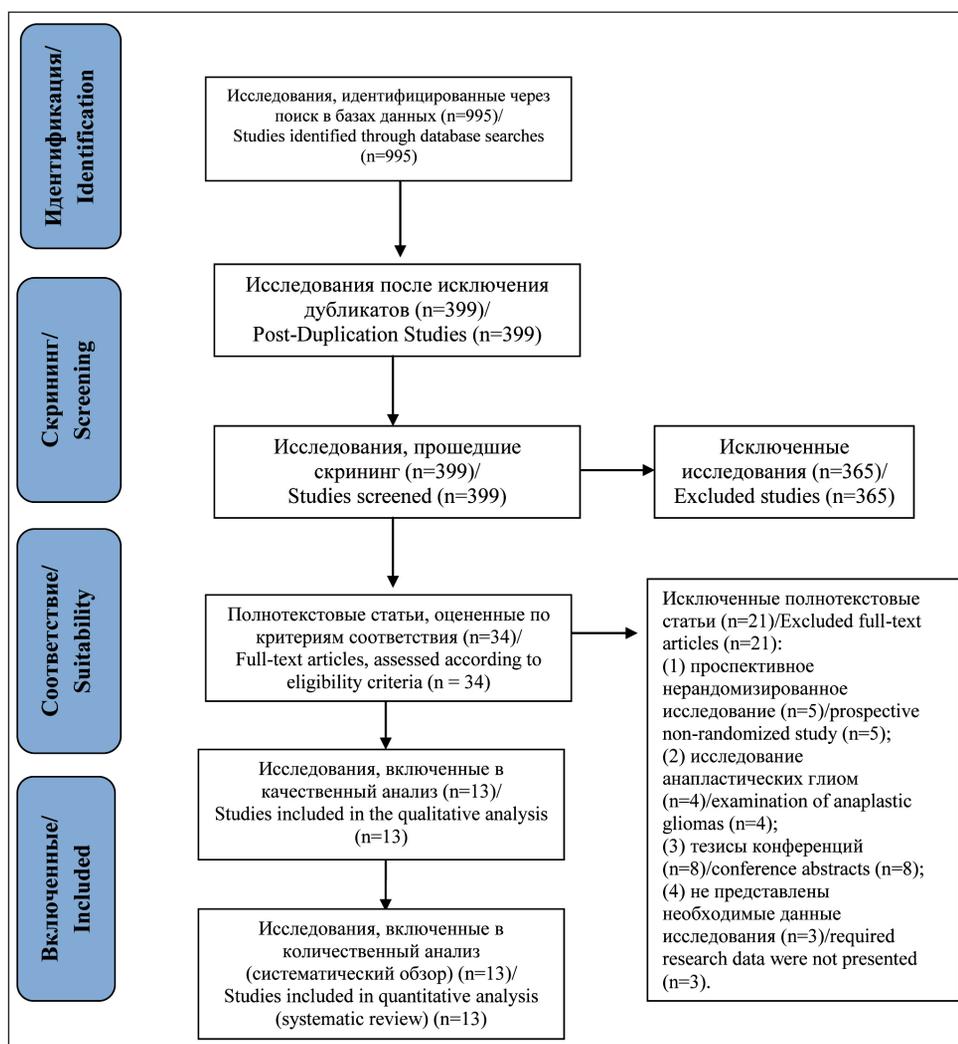


Рис. 2. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в систематический обзор
Fig. 2. Strategy for searching and selecting literature data for inclusion in a systematic review

Таблица/Table

Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор
General characteristics of the studies included in the systematic review

Авторы/ Authors	Дизайн исследования/ Study design	Лечение/ Treatment	Частота гематологических НЛП/ Frequency of hematotoxic ADR
H. Friedman et al., 2009 [26]	РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=167)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=167)	Исследуемая группа (n=82): бевацизумаб (10 мг/кг) + иринотекан (125 мг/м ² или 340 мг/м ²). Контрольная группа (n=85): бевацизумаб (10 мг/кг)/ Study group (n=82): bevacizumab (10 mg/kg) + irinotecan (125 mg/m ² or 340 mg/m ²). Control group (n=85): bevacizumab (10 mg/kg)	Исследуемая группа: 3,57 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения). Контрольная группа: 22,7 % (лимфопения, нейтропения)/ Study group: 3.57 % (lymphopenia, leukopenia, neutropenia). Control group: 22.7 % (lymphopenia, neutropenia)
T. Batchelor et al., 2013 [13]	РКИ, III фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=325)/ RCT, phase III, Patients with recurrent GBM (n=325)	Исследуемая группа (n=241): (1) ежедневный пероральный прием цедираниба (30 мг) (n=131); (2) ежедневный пероральный прием цедираниба (30 мг) + ломустина (110 мг/м ²) (n=129). Контрольная группа (n=84): ломустина (110 мг/м ²) (n=84)/ Study group (n=241): (1) daily oral intake of cediranib (30 mg) (n=131); (2) daily oral cediranib (30 mg) + lomustine (110 mg/m ²) (n=129). Control group (n=84): lomustine (110 mg/m ²) (n=84)	Исследуемая группа: (1) 5,4 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия), (2) 94,3 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия). Контрольная группа: 40,6 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения)/ Study group: (1) 5.4% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia, anemia), (2) 94.3% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia, anemia). Control group: 40.6% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia)
O. Chinot et al., 2014 [20]	РКИ, III фаза, пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ (n=921)/ RCT, phase III Patients with supratentorial GBM localization (n=921)	Исследуемая группа (n=458): темозоломид + радиотерапия + бевацизумаб. Контрольная группа (n=463): темозоломид + радиотерапия + плацебо/ Study group (n=458): temozolomide + radiotherapy + bevacizumab. Control group (n=463): temozolomide + radiotherapy + placebo	Исследуемая группа: 14,9 % (тромбоцитопения). Контрольная группа: 9,7 % (тромбоцитопения)/ Study group: 14.9% (thrombocytopenia). Control group: 9.7 % (thrombocytopenia)
M. Gilbert et al., 2014 [15]	РКИ, III фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=629)/ RCT, phase III Patients with recurrent GBM (n=629)	Исследуемая группа (n=312): химиолучевая терапия + бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед. Контрольная группа (n=317): химиолучевая терапия/ Study group (n=312): chemoradiotherapy + bevacizumab (10 mg/kg) every 2 weeks. Control group (n=317): chemoradiotherapy	Исследуемая группа: 33,9 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 59,6 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: 33.9 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 59.6 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)
W. Taal et al., 2014 [21]	РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=153)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=153)	Исследуемая группа (n=106): (1) бевацизумаб (n=51); (2) бевацизумаб + ломустина (n=55). Контрольная группа (n=47): ломустина/ Study group (n=106): (1) bevacizumab (n=51); (2) bevacizumab + lomustine (n=55). Control group (n=47): lomustine	Исследуемая группа: (1) 100 % (тромбоцитопения, лейкопения), (2) 75 % (тромбоцитопения, лейкопения). Контрольная группа: 100 % (тромбоцитопения, лейкопения)/ Study group: (1) 100 % (thrombocytopenia, leukopenia), (2) 75 % (thrombocytopenia, leukopenia). Control group: 100 % (thrombocytopenia, leukopenia)
L. Nabors et al., 2015 [14]	РКИ, II фаза, пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ (n=265)/ RCT, phase II, Patients with supratentorial GBM localization (n=265)	Исследуемая группа (n=176): (1) стандартная терапия цилегитидом (n=88); (2) интенсивная терапия цилегитидом (n=88). Контрольная группа (n=89): химиолучевая терапия/ Study group (n=176): (1) standard therapy with cilengitide (n=88); (2) intensive therapy with cilengitide (n=88). Control group (n=89): chemoradiotherapy	Исследуемая группа: (1) 30,3 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия), (2) 38,2 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 32,9 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: (1) 30.3 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia), (2) 38.2 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 32.9 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)

<p>N. Laack et al., 2015 [23]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=196)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=196)</p>	<p>Исследуемая группа (n=133): дазатиниб + темозоломид + радиотерапия. Контрольная группа (n=63): темозоломид + радиотерапия/ Study group (n=133): dasatinib + temozolomide + radiotherapy. Control group (n=63): temozolomide + radiotherapy</p>	<p>Исследуемая группа: 43,6 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения). Контрольная группа: 68,2 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: 43.6 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia). Control group: 68.2 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)</p>
<p>K. Field et al., 2015 [27]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=122)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=122)</p>	<p>Исследуемая группа (n=60): бевацизумаб (10 мг/кг) + карбоплатин каждые 4 нед. Контрольная группа (n=62): бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед/ Study group (n=60): bevacizumab (10 mg/kg) + carboplatin every 4 weeks. Control group (n=62): bevacizumab (10 mg / kg) every 2 weeks</p>	<p>Исследуемая группа: 89,6 % (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Контрольная группа: 22,7 % (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)/ Study group: 89.6 % (anemia, neutropenia, thrombocytopenia). Control group: 22.7 % (anemia, neutropenia, thrombocytopenia)</p>
<p>J. Duerinck et al., 2016 [25]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=44)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=44)</p>	<p>Исследуемая группа (n=22): ежедневный прием акситиниба (10 мг). Контрольная группа (n=22): (1) 20 пациентов – бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед; (2) 2 пациента – ломустин (110 мг/м²) каждые 6 нед / Study group (n=22): daily axitinib (10 mg). Control group (n=22): (1) 20 of 22 patients took bevacizumab (10 mg/kg) every two weeks; (2) 2 of 22 patients took lomustine (110 mg/m²) every 6 weeks</p>	<p>Исследуемая группа: 0 %. Контрольная группа: (1) 0 %, (2) 0 %/ Study group: 0 %. Control group: (1) 0 %, (2) 0 %</p>
<p>C. Balana et al., 2016 [19]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с нерезецированной ГБМ (n=93)/ RCT, phase II, Patients with unresected GBM (n=93)</p>	<p>Исследуемая группа (n=48): темозоломид + бевацизумаб (10 мг/кг), в 1-е и 15-е сут каждого цикла неoadъювантной терапии и в 1-е, 15-е и 30-е сут консолидирующей терапии. Контрольная группа (n=45): неoadъювантная терапия темозоломидом (85 мг/м²)/ Study group (n=48): temozolomide + bevacizumab (10 mg/kg) added on the 1st and 15th days of each neoadjuvant therapy cycle and on the 1st, 15th and 30th days of concomitant therapy. Control group (n=45): neoadjuvant therapy with temozolomide (85 mg/m²)</p>	<p>Исследуемая группа: 14,5 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 31,1 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, медуллярная аплазия) Study group: 14.5 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 31.1 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, medullary aplasia)</p>
<p>U. Herlinger et al., 2016 [22]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=170)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=170)</p>	<p>Исследуемая группа (n=116): бевацизумаб + иринотекан + радиотерапия. Контрольная группа (n=54): темозоломид + радиотерапия/ Study group (n=116): bevacizumab + irinotecan + radiotherapy. Control group (n=54): temozolomide + radiotherapy</p>	<p>Исследуемая группа: 12,6 % (данные о видах НЛР не представлены). Контрольная группа: 60 % (данные о видах НЛР не представлены)/ Study group: 12.6 % (data on the types of hematotoxic ADR are not presented). Control group: 60 % (data on the types of hematotoxic ADR not shown)</p>
<p>T. Cloughesy et al., 2017 [28]</p>	<p>РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=129)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=129)</p>	<p>Исследуемая группа (n=64): онартузумаб (15 мг/кг) + бевацизумаб (15 мг/кг). Контрольная группа (n=65): 3-недельный цикла плацебо + бевацизумаб в 1-е сут/ Study group (n=64): onartuzumab (15 mg/kg) + bevacizumab (15 mg/kg). Control group (n=65): placebo + bevacizumab for a 3-week cycle (for every 1st day of the cycle)</p>	<p>Исследуемая группа: 0 %. Контрольная группа: 0 %/ Study group: 0 %. Control group: 0 %</p>
<p>W. Wick et al., 2017 [24]</p>	<p>РКИ, III фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=437)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=437)</p>	<p>Исследуемая группа (n=288): бевацизумаб (10 мг/кг) + ломустин (90 мг/м²). Контрольная группа (n=149): ломустин (110 мг/м²)/ Study group (n=288): bevacizumab (10 mg / kg) + lomustine (90 mg/m²). Control group (n=149): lomustine (110 mg/m²)</p>	<p>Исследуемая группа: 53,7 % (данные о видах НЛР не представлены). Контрольная группа: 49,6 % (данные о видах НЛР не представлены)/ Study group: 53.7 % (data on types of ADR not presented). Control group: 49.6 % (data on the types of ADR not presented)</p>

Примечание: ГБМ – глиобластома, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, НЛР – нежелательные лекарственные реакции.

Note: GBM – glioblastoma multiforme, RCT – randomized controlled trial, ADR – adverse drug reactions.

НЛР при изолированном использовании анти-VEGF и цитостатических агентов при использовании комбинации анти-VEGF и цитостатиков, а также при использовании комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов с лучевой терапией. Необходимо отметить, что в настоящем систематическом обзоре не учитывались степени тяжести гематологических НЛР.

Согласно критериям соответствия в настоящей систематический обзор включены 13 рандомизированных контролируемых клинических исследований (таблица), посвященных гематологическим НЛР при использовании анти-VEGF и цитостатических препаратов у 4253 пациентов с впервые выявленной или рецидивом глиобластомы [13–15, 19–28]. При анализе указанных литературных источников установлено, что средняя частота гематологических НЛР при использовании анти-VEGF агентов в качестве монотерапии глиобластомы составила 27,7 %. Необходимо отметить, что наибольшее количество гематологических НЛР наблюдалось при использовании дазатиниба (43,6 %) и цилегитида (34,2 %), основными видами НЛР были нейтропения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при монотерапевтическом применении цитостатических препаратов составила 48,1 %. Наиболее часто указанные НЛР встречались при использовании темозоломида (45,5 %) и ломустина (49,8 %), в основном в виде лимфопении и тромбоцитопении. Средняя частота гематологических НЛР при комбинированном использовании анти-VEGF и химиотерапевтических препаратов равнялась 46,2 %, чаще всего они наблюдались при использовании цедираниба с ломустинном (94,6 %) и бевацизумаба с карбоплатином (89,6 %) в виде тромбоцитопении, нейтропении и анемии. Анализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований показал, что при сочетанном применении анти-VEGF агентов, химиопрепаратов и лучевой терапии частота гематологических НЛР в среднем составляет 12,3 %. Наиболее частой НЛР являлась тромбоцитопения тяжелой степени при использовании комбинации бевацизумаба, темозоломида и лучевой терапии – 14,9 %.

Анти-VEGF препараты, в особенности в сочетании с цитостатиками, прочно вошли в клиническую практику нейроонкологов [29]. Наиболее часто применяемыми анти-VEGF агентами в терапии глиобластомы являются бевацизумаб, дазатиниб, онартузумаб и цедираниб. Среди цитостатических препаратов, используемых в комбинации с анти-VEGF агентами, чаще всего назначаются темозоломид, ломустин, карбоплатин и иринотекан. Несмотря на клиническую эффективность, применение этого метода лечения ассоциировано с возникновением НЛР, из которых наиболее грозными являются гематологические реакции [30].

Гематотоксичность анти-VEGF агентов связана с ингибированием активности тирозинкиназы и торможением активности ряда внутриклеточных сигнальных путей. Анти-VEGF препараты подавляют работу КИТ-внутриклеточной сигнальной системы путем ингибирования рецепторов данного сигнального пути на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников [17]. Доказано, что анти-VEGF агенты препятствуют фосфорилированию рецепторов КИТ-сигнальной системы и тем самым тормозят пролиферацию клеток [31]. Другим механизмом гематотоксичности анти-VEGF агентов является участие VEGF и его рецепторов в процессе гемопоэза. Показано, что рецепторы VEGF (VEGFR1 и VEGFR2) ответственны за пролиферацию стволовых клеток крови [32]. Более того, рецепторы VEGF участвуют в пролиферации клеток-предшественников миелоцито- и лимфоцитопоэза [33]. Ингибирование FLT-3 в стволовых клетках крови и нарушение работы внутриклеточных сигнальных путей, активируемых рецепторами PDGF (PDGFR), выступает одним из основных патофизиологических механизмов миелотоксических НЛР при использовании анти-VEGF препаратов [34]. Возможной причиной тромбоцитопении как НЛР при терапии анти-VEGF препаратами может являться артериальная гипертензия [35], не исключается и аутоиммунный механизм развития лекарственно индуцированной тромбоцитопении [36].

Гематотоксичность цитостатических препаратов связана с их фармакологическими свойствами. Так, темозоломид относится к производным тетразина и обладает алкилирующим действием. В системном кровотоке при референсных значениях pH препарат подвергается химическому превращению в монометилтриазеноимидазолкарбоксамид, действие которого связано с алкилированием гуанина в положении O6 и N7 с последующим запуском механизма aberrантного восстановления метилового остатка. Следствием данного взаимодействия является нарушение структуры и синтеза ДНК, а также торможение клеточного цикла [37]. Схожими фармакологическими свойствами обладают производные платины (карбоплатин, цисплатин) и нитрозомочевины (ломустин) [38, 39]. Механизм действия иринотекана, который относится к группе камптотецинов и участвует в ингибировании фермента топоизомеразы I, отличается от фармакодинамики алкилирующих агентов. Препарат связывается с биохимическим комплексом топоизомеразы I-дезоксирибонуклеиновая кислота, что приводит к нарушению повторного сшивания нитей ДНК [40].

Гематологические НЛР при использовании анти-VEGF агентов в европейской популяции являются редкими осложнениями [41], напротив, в азиатской популяции миелотоксические НЛР тяжелой степени наблюдаются достаточно часто [42]. Гема-

тологические НЛР легкой и средней степени, как правило, не требуют коррекции дозы анти-VEGF препаратов. При тяжелых миелотоксических НЛР необходимо временное прерывание антиангиогенной терапии (ААТ). Так, при использовании сунитиниба коррекция дозы зависит от дня развития гематологических НЛР, при их возникновении на 28-е сут ААТ снижение дозы препарата не является строго обязательным, поскольку развивающиеся нейтро- и тромбоцитопения, как правило, кратковременны и регрессируют в течение 2 нед от момента прекращения антиангиогенной терапии. Начало следующего курса терапии возможно лишь при нормализации показателей периферической крови (ПК). При повторных гематологических НЛР лечение временно прекращается до снижения степени их тяжести. При многократно повторяющихся гематологических НЛР тяжелой степени рекомендуется снижение дозы анти-VEGF агентов до полного восстановления показателей ПК [43].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. В настоящем систематическом обзоре не представлены данные

о частоте гематологических НЛР в зависимости от степени тяжести последних при использовании анти-VEGF агентов, цитостатических препаратов и их комбинации. Не изучены виды и частота гематологических НЛР в зависимости от дозы лекарственных препаратов. В объединенный анализ включались исследования, в которых применялась комбинация анти-VEGF агентов, цитостатических препаратов и лучевой терапии, что не могло не повлиять на результаты исследования, полученные авторами.

Заключение

Применение анти-VEGF препаратов в виде монотерапии глиобластомы ассоциировано с меньшей частотой гематологических НЛР. В этом отношении наиболее безопасным анти-VEGF агентом является бевацизумаб. Наибольшая частота гематологических НЛР характерна для комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов, таких как цедираниб с ломустинном и бевацизумаб с карбоплатином.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Porter K.R., McCarthy B.J., Freels S., Kim Y., Davis F.G. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol.* 2010 Jun; 12(6): 520–7. doi: 10.1093/neuonc/nop066.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131(6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Touat M., Idbaih A., Sanson M., Ligon K.L. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(7): 1457–1472. doi: 10.1093/annonc/mdx106.
- Kast R.E., Boockvar J.A., Brüning A., Cappello F., Chang W.W., Cvek B., Dou Q.P., Duenas-Gonzalez A., Efferth T., Focosi D., Ghaffari S.H., Karpel-Massler G., Ketola K., Khoshnevisan A., Keizman D., Magné N., Marosi C., McDonald K., Muñoz M., Paranjape A., Pourgholami M.H., Sardi I., Sella A., Srivenugopal K.S., Tuccori M., Wang W., Wirtz C.R., Halatsch M.E. A conceptually new treatment approach for relapsed glioblastoma: coordinated undermining of survival paths with nine repurposed drugs (CUSP9) by the International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care. *Oncotarget.* 2013 Apr; 4(4): 502–30. doi: 10.18632/oncotarget.969.
- Winograd E.K., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Novel vaccines for glioblastoma: clinical update and perspective. *Immunotherapy.* 2016 Nov; 8(11): 1293–1308. doi: 10.2217/imt-2016-0059.
- Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New Directions in Anti-Angiogenic Therapy for Glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017 Apr; 14(2): 321–332. doi: 10.1007/s13311-016-0510-y.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопросы онкологии.* 2017; 1: 19–27. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarullina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas. *Problems in Oncology.* 2017; 1: 19–27. (in Russian)].
- Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993 Apr 29; 362(6423): 841–4. doi: 10.1038/362841a0.
- Ricci-Vitiani L., Pallini R., Biffoni M., Todaro M., Invernici G., Cenci T., Maira G., Parati E.A., Stassi G., Larocca L.M., De Maria R. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature.* 2010 Dec 9; 468(7325): 824–8. doi: 10.1038/nature09557.
- Lee C.G., Heijn M., di Tomaso E., Griffon-Etienne G., Ancukiewicz M., Koike C., Park K.R., Ferrara N., Jain R.K., Suit H.D., Boucher Y. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res.* 2000 Oct 1; 60(19): 5565–70.

- Ghaseddin A., Peters K.B. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma. *CNS Oncol.* 2015; 4(3): 157–69. doi: 10.2217/cns.15.8.
- Niyazi M., Harter P.N., Hattingen E., Rottler M., von Baumgarten L., Proescholdt M., Belka C., Lauber K., Mittelbronn M. Bevacizumab and radiotherapy for the treatment of glioblastoma: brothers in arms or unholy alliance? *Oncotarget.* 2016 Jan; 7(3): 2313–28. doi: 10.18632/oncotarget.6320.
- Batchelor T.T., Mulholland P., Neyns B., Nabors L.B., Campone M., Wick A., Mason W., Mikkelsen T., Phuphanich S., Ashby L.S., Degroot J., Gattamaneni R., Cher L., Rosenthal M., Payer F., Jürgensmeier J.M., Jain R.K., Sorensen A.G., Xu J., Liu Q., van den Bent M. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10; 31(26): 3212–8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2464.
- Nabors L.B., Fink K.L., Mikkelsen T., Grujicic D., Tarnawski R., Nam D.H., Mazurkiewicz M., Salacz M., Ashby L., Zagonel V., Depenni R., Perry J.R., Hicking C., Picard M., Hegi M.E., Lhermitte B., Reardon D.A. Two cilengitide regimens in combination with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter: results of the open-label, controlled, randomized phase II CORE study. *Neuro Oncol.* 2015 May; 17(5): 708–17. doi: 10.1093/neuonc/nou356.
- Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J.Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
- Xiao Q., Yang S., Ding G., Luo M. Anti-vascular endothelial growth factor in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018 Dec; 39(12): 2021–2031. doi: 10.1007/s10072-018-3568-y.
- Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl.* 2013; 11(2): 172–191. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.016.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10): e1–34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Balana C., De Las Penas R., Sepúlveda J.M., Gil-Gil M.J., Luque R., Gallego O., Carrato C., Sanz C., Reynes G., Herrero A., Ramirez J.L., Pérez-Segura P., Berrocal A., Vieitez J.M., Garcia A., Vazquez-Estevéz S., Peralta S., Fernández I., Henríquez I., Martínez-García M., De la Cruz J.J., Capellades J., Giner P., Villá S. Bevacizumab and temozolo-

- mide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in resected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol.* 2016 May; 127(3): 569–79. doi: 10.1007/s11060-016-2065-5.
20. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370(8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
21. Taal W., Oosterkamp H.M., Walenkamp A.M., Dubbink H.J., Beer-epoot L.V., Hanse M.C., Buter J., Honkoop A.H., Boerman D., de Vos F.Y., Dinjens W.N., Enting R.H., Taphoorn M.J., van den Berkmortel F.W., Jansen R.L., Brandsma D., Bromberg J.E., van Heuvel I., Vernhout R.M., van der Holt B., van den Bent M.J. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug; 15(9): 943–53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
22. Herrlinger U., Schäfer N., Steinbach J.P., Weyerbrock A., Hau P., Goldbrunner R., Friedrich F., Rohde V., Ringel F., Schlegel U., Sabel M., Ronellenfisch M.W., Uhl M., Maciaczyk J., Grau S., Schnell O., Hänel M., Krex D., Vajkoczy P., Gerlach R., Kortmann R.D., Mehdorn M., Tüntenberg J., Mayer-Steinacker R., Fietkau R., Brehmer S., Mack F., Stupp M., Kebir S., Kohnen R., Dunkl E., Leutgeb B., Proescholdt M., Pietsch T., Urbach H., Belka C., Stummer W., Glas M. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol.* 2016 May 10; 34(14): 1611–9. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4691.
23. Laack N.N., Galanis E., Anderson S.K., Leinweber C., Buckner J.C., Giannini C., Sarkaria J.N. Randomized, placebo-controlled, phase II study of dasatinib with standard chemo-radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma (GBM), NCCTG N0877 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 2013–20. doi: 10.1200/jco.2015.33.15 suppl.2013.
24. Wick W., Gorlia T., Bendszus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes A.A., Taal W., Domont J., Idbaih A., Campone M., Clement P.M., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E., Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golinopoulos V., Bromberg J.C., Platten M., Klein M., van den Bent M.J. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1954–63. doi: 10.1056/NEJMoa1707358.
25. Duerinckx J., Du Four S., Vandervorst F., D'Haene N., Le Mercier M., Michotte A., Van Binst A.M., Everaert H., Salmon I., Bouttens F., Verschaeve V., Neyns B. Randomized phase II study of axitinib versus physicians best alternative choice of therapy in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016 May; 128(1): 147–155. doi: 10.1007/s11060-016-2092-2.
26. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburg J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27(28): 4733–40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
27. Field K.M., Simes J., Nowak A.K., Cher L., Wheeler H., Hovey E.J., Brown C.S., Barnes E.H., Sawkins K., Livingstone A., Freilich R., Phal P.M., Fitt G.; CABARET/COGNO investigators, Rosenthal M.A. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015 Nov; 17(11): 1504–13. doi: 10.1093/neuonc/nov104.
28. Cloughesy T., Finocchiaro G., Belda-Iniesta C., Recht L., Brandes A.A., Pineda E., Mikkelsen T., Chinot O.L., Balana C., Macdonald D.R., Westphal M., Hopkins K., Weller M., Bais C., Sandmann T., Bruey J.M., Koeppen H., Liu B., Verret W., Phan S.C., Shames D.S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study of Onartuzumab Plus Bevacizumab Versus Placebo Plus Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: Efficacy, Safety, and Hepatocyte Growth Factor and O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Biomarker Analyses. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 343–51. doi: 10.1200/JCO.2015.64.7685.
29. Meadows K.L., Hurwitz H.I. Anti-VEGF therapies in the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(10): a006577. doi: 10.1101/cshperspect.a006577.
30. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66: 357–371. doi: 10.1007/s00280-009-1170-y.
31. Brandt J., Briddell R.A., Srouf E.F., Leemhuis T.B., Hoffman R. Role of c-kit ligand in the expansion of human hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 1992; 79: 634–641.
32. Gerber H.P., Malik A.K., Solar G.P. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature.* 2002; 417: 954–958. doi: 10.1038/nature00821.
33. Gabrilovich D., Ishida T., Oyama T. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood.* 1998; 92: 4150–4166.
34. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 327–337.
35. Kapiteijn E., Brand A., Kroep J., Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1745–1747. doi: 10.1093/annonc/mdm454.
36. Trinkaus M., Trudeau M., Callum J. Drug-induced immune thrombocytopenic purpura secondary to sunitinib. *Curr Oncol.* 2008; 15(3): 152–154. doi: 10.3747/co.v15i3.233.
37. Hart M.G., Garside R., Rogers G., Stein K., Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(4): CD007415. doi: 10.1002/14651858.CD007415.pub2.
38. Brandes A.A., Carpentier A.F., Kesari S., Sepulveda-Sanchez J.M., Wheeler H.R., Chinot O., Cher L., Steinbach J.P., Capper D., Specenier P., Rodon J., Cleverly A., Smith C., Gueorguieva I., Miles C., Guba S.C., Desai D., Lahn M.M., Wick W. A Phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(8): 1146–56. doi: 10.1093/neuonc/nov009.
39. de Groot J.F., Gilbert M.R., Aldape K., Hess K.R., Hanna T.A., Ictech S., Groves M.D., Conrad C., Colman H., Puduvalli V.K., Levin V., Yung W.K. Phase II study of carboplatin and erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2008; 90(1): 89–97. doi: 10.1007/s11060-008-9637-y.
40. de Man F.M., Goey A.K.L., van Schaik R.H.N., Mathijssen R.H.J., Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(10): 1229–54. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7.
41. Yoo C., Kim J.E., Lee J.L. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40: 980–5. doi: 10.1093/jjco/hyq073.
42. Schmidinger M., Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 416–424. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.01.003.
43. Schmidinger M., Arnold D., Szczyluk C., Wagstaff J., Ravaud A. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest.* 2010; 28: 856–864. doi: 10.3109/07357901003631080.

Поступила/Received 24.08.2019
Принята в печать/Accepted 30.09.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанов Иван Андреевич, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 5485-5316. ORCID: 0000-0001-9039-9147.

Шамеева Мария Анатольевна, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-3085-2998.

Кручинин Денис Борисович, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия).

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, главный нейрохирург Дирекции здравоохранения ОАО «РЖД»; руководитель Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажиры ОАО «РЖД-Медицина»; заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; заместитель директора по инновационной и международной деятельности Иркутского научного центра хирургии

и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com_SPIN-код: 5996-6477. ORCID: 0000-0003-4349-7101.

Шагдурова Инесса Александровна, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Степанов Иван Андреевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Шамеева Мария Анатольевна: анализ современных литературных данных.

Кручинин Денис Борисович: анализ современных литературных данных.

Бывальцев Вадим Анатольевич: разработка концепции научной работы, статистическая обработка.

Шагдурова Инесса Александровна: анализ современных литературных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия инновациям (проект № 14419ГУ/2019).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan A. Stepanov, MD, Postgraduate, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9039-9147.

Maria A. Shameeva, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3085-2998.

Denis B. Kruchinin, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

Vadim A. Byvaltsev, MD, PhD, Chief neurosurgeon of the Health Directorate of JSC «Russian Railways»; Head of the Neurosurgery Center at the Road Clinical Hospital at Irkutsk-Passenger JSC «Russian Railways-Medicine»; Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Deputy Director for Innovation and International Activities of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com_ORCID: 0000-0003-4349-7101.

Innessa A. Shagdurova, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Ivan A. Stepanov: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Maria A. Shameeva: literature review.

Denis B. Kruchinin: literature review.

Vadim A. Byvaltsev: study conception, statistical analysis.

Innessa A. Shagdurova: literature review, critical revision for the important intellectual content.

Funding

The study was carried out with the support of the Innovation Promotion Foundation (project No. 14419GU/2019).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144

УДК: 616.441-006.6-08

Для цитирования: Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В., Устинова Т.В., Слащук К.Ю., Воробьев С.Л., Серженко С.С., Абросимов А.Ю., Кудрявцева А.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Поляков А.П., Феденко А.А., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Трушин А.Ю., Каприн А.Д., Захарова Г.С. Лечение BRAF^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144.

For citation: Nikiforovich P.A., Rumiantsev P.O., Sleptsov I.V., Ustinova T.V., Slashchuk K. Yu., Vorobyev S.L., Serzhenko S.S., Abrosimov A. Yu., Kudryavtseva A.V., Semenov A.A., Chernikov R.A., Polyakov A.A., Fedenko A.A., Bolotina L.V., Paychadze A.A., Trushin A.Y., Kaprin A.D., Zakharova G.S. Treatment of BRAF^{V600E}-positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 131–144. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144.

ЛЕЧЕНИЕ BRAF^{V600E}-ПОЗИТИВНОГО АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Никифорович^{1,2}, П.О. Румянцев¹, И.В. Слепцов³, Т.В. Устинова²,
К.Ю. Слащук¹, С.Л. Воробьев⁴, С.С. Серженко¹, А.Ю. Абросимов³,
А.В. Кудрявцева⁵, А.А. Семенов³, Р.А. Черников³, А.П. Поляков²,
А.А. Феденко², Л.В. Болотина², А.А. Пайчадзе², А.Ю. Трушин²,
А.Д. Каприн², Г.С. Захарова¹

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com¹

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3²

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова,

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154³

ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8/2⁴

Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва, Россия⁵

Россия, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32⁵

Аннотация

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является одной из самых агрессивных и фатальных карцином человека. В мире накоплен опыт системной терапии анапластического рака щитовидной железы различными ингибиторами киназ. Наиболее обнадеживающие результаты получены при использовании комбинации b-Raf и MEK киназных ингибиторов (вемурафениб/дабрафениб и траметиниб/кобиметиниб соответственно) для терапии нерезектабельного BRAF^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы. По данным литературы, при использовании этой комбинации в качестве неoadъювантной терапии для нерезектабельных опухолей становится возможным проведение дальнейшего хирургического лечения с последующей послеоперационной таргетной терапией и дистанционной лучевой терапией. В статье описан клинический случай АРЩЖ с применением неoadъювантной таргетной терапии. Лечение проводилось на базе трех медицинских учреждений: НМИЦ радиологии (г. Москва), Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург) и НМИЦ эндокринологии (г. Москва). Акцент сделан на учете ошибок при диагностике и лечении данного диагно-

за, так как до сих пор не существует универсального протокола его лечения, а в большинстве случаев возможно проведение только паллиативной терапии. Особое внимание уделено важности применения молекулярной диагностики и современных технологий медицинской визуализации.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, таргетная терапия, неoadъювантная терапия, мутация *BRAF^{V600E}*.

TREATMENT OF *BRAF^{V600E}* POSITIVE ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA: CASE REPORT

P.A. Nikiforovich^{1,2}, P.O. Rumiantsev¹, I.V. Sleptsov³, T.V. Ustinova²,
K.Yu. Slashchuk¹, S.L. Vorobyev⁴, S.S. Serzhenko¹, A.Yu. Abrosimov¹,
A.V. Kudryavtseva⁵, A.A. Semenov³, R.A. Chernikov³, A.A. Polyakov²,
A.A. Fedenko², L.V. Bolotina², A.A. Paychadze², A.Y. Trushin², A.D. Kaprin²,
G.S. Zakharova¹

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia¹

11, D. Ulyanova Street, 117036, Moscow, Russia.

E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com¹

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia²

3, 2nd Botkinsky Proezd 125284, Moscow, Russia²

N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University, St. Peterburg, Russia³

154, Fontanka Embakmnet 190103, St. Peterburg, Russia³

National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia⁴

8, Oleko Dundich Street, St. Petersburg, Russia⁴

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia⁵

32, Vavilova Street, 119991, Moscow, Russia⁵

Abstract

Anaplastic thyroid cancer is one of the most aggressive and fatal human carcinomas. A significant experience in using various kinase inhibitors for anaplastic thyroid cancer therapy has been accumulated worldwide. The most encouraging results were obtained after using a combination of b-Raf and MEK kinase inhibitors (vemurafenib/dabrafenib and trametinib/cobimetinib, respectively) for the treatment of the unresectable *BRAF^{V600E}*-positive anaplastic thyroid cancer. This drug combination makes it possible to perform surgery followed by chemoradiotherapy and other targeted therapies. Here we report a clinical case of anaplastic thyroid cancer in a 69-year-old woman, who was treated with neoadjuvant targeted therapy. The treatment was carried out on the basis of three medical institutions: the National Medical Research Radiological Centre (Moscow), the N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies (St. Petersburg) and the Endocrinology Research Center (Moscow). Since there is still no universal protocol for treating ATC patients, and only palliative therapy is used in most cases, we emphasized on diagnostic and treatment errors of this disease. Special attention was paid to the importance of using molecular diagnostics and modern medical imaging technologies.

Key words: anaplastic thyroid cancer, *BRAF^{V600E}* mutation, targeted therapy, neoadjuvant therapy.

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЦЖ) является чрезвычайно агрессивной злокачественной опухолью с медианой общей выживаемости 3–5 мес [1]. Составляя 1–2 % среди всех карцином щитовидной железы, АРЦЖ является причиной не менее 50 % летальных исходов [2]. Очень редко АРЦЖ развивается спонтанно, в большинстве случаев в результате потери дифференцировки дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЦЖ) или иных фолликулярных неоплазий, в клетках которых возникают драйвер-

ные мутации (ранние мутационные события), чаще в гене *BRAF* и генах семейства *RAS* [3].

В целом АРЦЖ характеризуется значительно большей мутационной нагрузкой по сравнению с ДРЦЖ из-за активации поздних мутационных явлений (мутаций *TP53*, *TERT* и *PIK3CA*), которые называют мутациями опухолевой агрессии. АРЦЖ характеризуется быстрым инвазивным ростом с прорастанием жизненно важных органов и структур и диссеминацией карциномы, что изначально снижает шансы на радикальную резекцию первичной опухоли и метастазов на шее [4].

Попытки радикальных операций (ларингэктомия, эзофагоэктомия) часто приводят к существенному ухудшению качества жизни пациента, не оказывая значимого влияния на ее продолжительность. Хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ) продемонстрировало некоторый положительный эффект в повышении выживаемости, однако у большинства пациентов возникает локальный и/или регионарный рецидив, а чаще всего реализуются отдаленные метастазы, приводящие к летальному исходу [5].

Из всех драйверных мутаций при АРЩЖ только *BRAF^{V600E}* продемонстрировала возможность проведения таргетной терапии ингибиторами киназ. Комбинация дабрафениб (селективный b-Raf-ингибитор) и траметиниб (селективный MEK-ингибитор) на основании результатов лечения 16 пациентов одобрена FDA в 2018 г. для применения при *BRAF^{V600E}*-позитивном АРЩЖ [6, 7]. В 1 (6,3 %) из 16 случаев был достигнут полный ответ и у 10 пациентов зарегистрирован частичный ответ на лечение. Медиана общей выживаемости не была достигнута (ожидаемая продолжительность общей выживаемости составила 12 мес в 80 % случаев). То есть применение таргетной терапии показало многообещающие результаты в лечении АРЩЖ при наличии соматической мутации *BRAF^{V600E}*.

Представленное наблюдение демонстрирует опыт лечения пациентки с *BRAF^{V600E}*-

положительным АРЩЖ с применением таргетной терапии. Лечение проводилось на базе трех медицинских учреждений: НМИЦ радиологии (г. Москва), Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург) и НМИЦ эндокринологии (г. Москва).

Клинический случай

*Больная 69 лет, в мае 2019 г. отметила жалобы на повышение температуры до 38°C, пальпируемое образование в проекции левой доли щитовидной железы, болевой синдром. Обследована в МНИОИ им. П.А. Герцена, где по данным трепан-биопсии образования шеи выявлен недифференцированный рак трабекулярного строения. В июне 2019 г. выполнено МРТ шеи (рис. 1), дополненное КТ шеи и органов грудной клетки (рис. 2). При исследовании драйверных мутаций в ткани метастаза в лимфатическом узле методом RT-PCR выявлена мутация *BRAF^{V600E}*.*

*На основании данных анамнеза, инструментального и морфологического исследования установлен клинический диагноз: Анапластический рак щитовидной железы IVB стадии (сT2N1aM0). По данным генетического исследования анапластический рак относится к *BRAF^{V600E}*-положительной форме.*

С учетом объема поражения, вовлечения яремной вены и общей сонной артерии опухоль признана нерезектабельной. По жизненным пока-

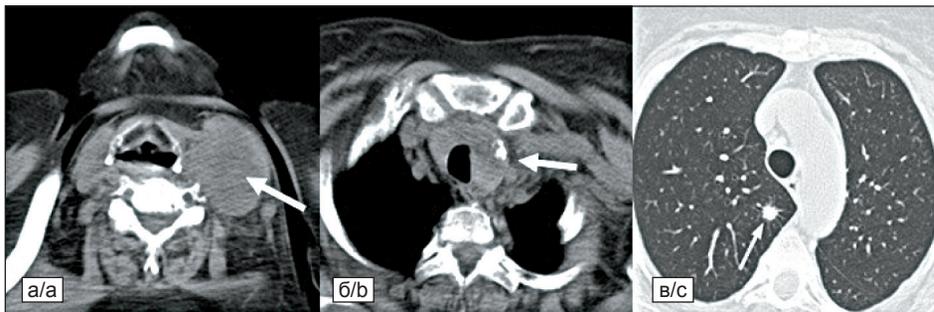


Рис. 1. КТ (06.2019): а) в н/3 шеи слева определяется лимфатический узел, размерами 55×45×45мм; б) образование левой доли щитовидной железы, размерами 26×29×16мм; в) образование 8×9мм в S2 с лучистым контуром единичный бронхопульмональный лимфоузел, размерами до 14×11мм

Fig. 1. CT scan (June 2019): a) lymph node measuring 55×45×45mm in the lower third of the neck on the left; b) lesion measuring 26×29×16mm in the left thyroid lobe; c) lesion measuring 8×9 mm in S2 with a radiant contour, single bronchopulmonary lymph node up to 14×11 mm

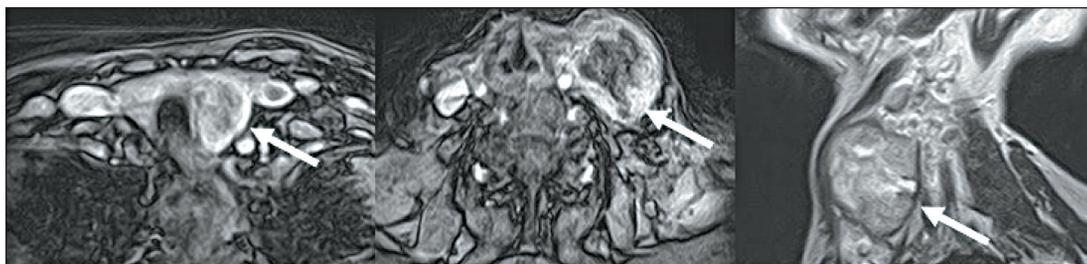


Рис. 2. МРТ (06.2019): образование левой доли щитовидной железы с вовлечением близлежащих сосудов шеи, размерами 50×40×46 мм, аксиальные и сагиттальный срезы. Вовлечение левой общей сонной артерии и левой внутренней яремной вены

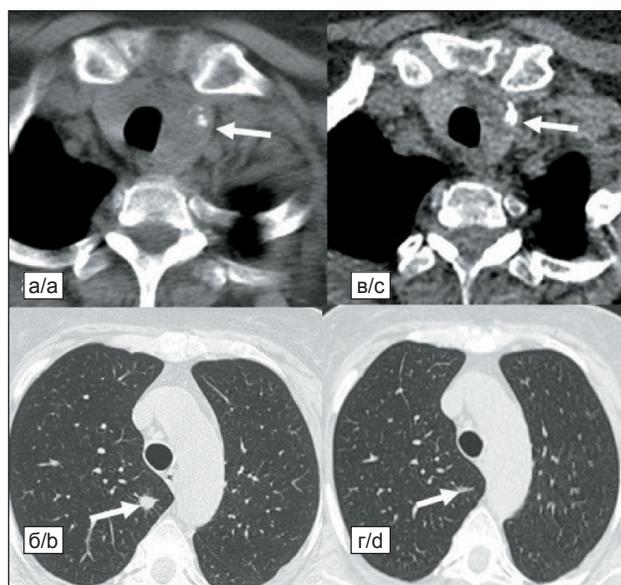


Рис. 3. КТ в динамике на фоне системной терапии, в сравнении с 06.2019 (а, б) и 10.2019 (в, г): уменьшение размеров образования левой доли щитовидной железы и образования S2 правого легкого по данным КТ (точные размеры затруднительно отразить из-за отсутствия контрастирования первой КТ). Увеличенный бронхопульмональный лимфатический узел справа, единичные очаговые образования легких (в режиме MIP)

Fig. 3. CT scan: a decrease in the size of the lesion in the left thyroid lobe and in the size of the lesion in S2 of the right lung (the exact size is difficult to determine due to the lack of contrasting of the first CT scan). Enlarged bronchopulmonary lymph node on the right, single focal lung lesions (in MIP mode)

заниям с учетом наличия *b-Raf*⁺ статуса опухоли рекомендовано проведение таргетной терапии ингибитором *b-Raf* в комбинации с ингибитором MEK. Проведено 2 курса по схеме вемурафениб 960 мг, перорально 2 раза в день + кобиметиниб 60 мг, перорально в 1–21-й дни, с перерывом 7 дней. На фоне лечения пациентка отметила уменьшение образования на шее, снижение температуры до субфебрильных значений. Лекарственное лечение перенесла удовлетворительно, без выраженных побочных эффектов.

По завершении двух курсов терапии отмечена положительная динамика по данным КТ в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 3). Опухоль признана резектабельной, пациентка направлена на хирургическое лечение в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург). В октябре 2019 г. выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии и боковой шейной лимфаденэктомии (II–V уровни) с резекцией левой внутренней яремной вены, иссечением коротких мышц шеи с использованием интраоперационного нейромониторинга. При операции: опухоль резко уплотнена, окружена фиброзом, вовлекающим жировую клетчатку, мышцы шеи. Визуализированы все околощитовидные железы, верхние и нижние гортанные нервы (в опухоль не

вовлечены). Операция произведена в объеме R0 (подтверждено гистологическим исследованием), с сохранением гортанных нервов с обеих сторон, околощитовидных желез. В послеоперационном периоде функция гортани сохранена, уровень кальция и парат-гормона в пределах референсных значений. Заживление первичным натяжением.

Гистологическое заключение (29.10.19): рак щитовидной железы смешанного строения, анапластический рак (недифференцированная карцинома), плоскоклеточный вариант, с массивным десмопластическим компонентом, очаговыми некрозами, с ростом опухоли в окружающих мягких тканях с участками предшествующего папиллярного рака; установлены метастазы в лимфатических узлах лишь компонента папиллярного рака без некротических изменений. Существенное уменьшение размеров опухоли, массивный преобладающий десмопластический компонент и некрозы в анапластическом компоненте карциномы отнесены к признакам выраженного лечебного патоморфоза.

При исследовании операционного материала, наряду с гистологической оценкой, выполнены исследования ИГХ-профиля и PD-L1-статуса диморфной опухоли. Клетки недифференцированного рака интенсивно экспрессировали *Rax8*, умеренно – *СК19* и *p53*, очагово слабо – *r63* и *TTF1*, не экспрессировали *Tg*; индекс пролиферативной активности *Ki67* достигал 30–35%; *PD-L1* (SP263, Ventana) статус оценен как положительный (экспрессия в 80% опухолевых клеток, экспрессия в 8% клеток иммунного сопровождения); *CPS* > 1%. ИГХ-профиль участков папиллярной карциномы отличался интенсивной экспрессией *TTF1*, *Tg*, *Rax8*, *СК19* при негативных *r63* и *p53* и также высоком индексе пролиферативной активности *Ki67* – до 25%; *PD-L1* (SP263, Ventana) статус отрицательный (рис. 4).

Пациентке рекомендовано продолжение таргетной терапии с параллельным проведением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

В дальнейшем пациентка обратилась в Институт онкоэндокринологии НМИЦ эндокринологии. Пациентка самостоятельно отменила прием таргетной терапии. Лучевая терапия не проводилась. Учитывая данные гистологического заключения о наличии ткани папиллярного рака щитовидной железы с участками высококлеточного варианта и метастазами дифференцированного рака в лимфатические узлы шеи, принято решение провести терапию радиоактивным йодом с целью абляции остаточной тиреоидной ткани и дополнительного стадирования опухолевого процесса.

В ноябре 2019 г. была проведена терапия радиоактивным йодом, активностью ¹³¹I 5,64 ГБк. (лабораторно, на фоне экзогенной стимуляции рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном: ТТГ – 120,2 мМЕ/л, АТ к ТГ – 10,0 МЕ/мл,

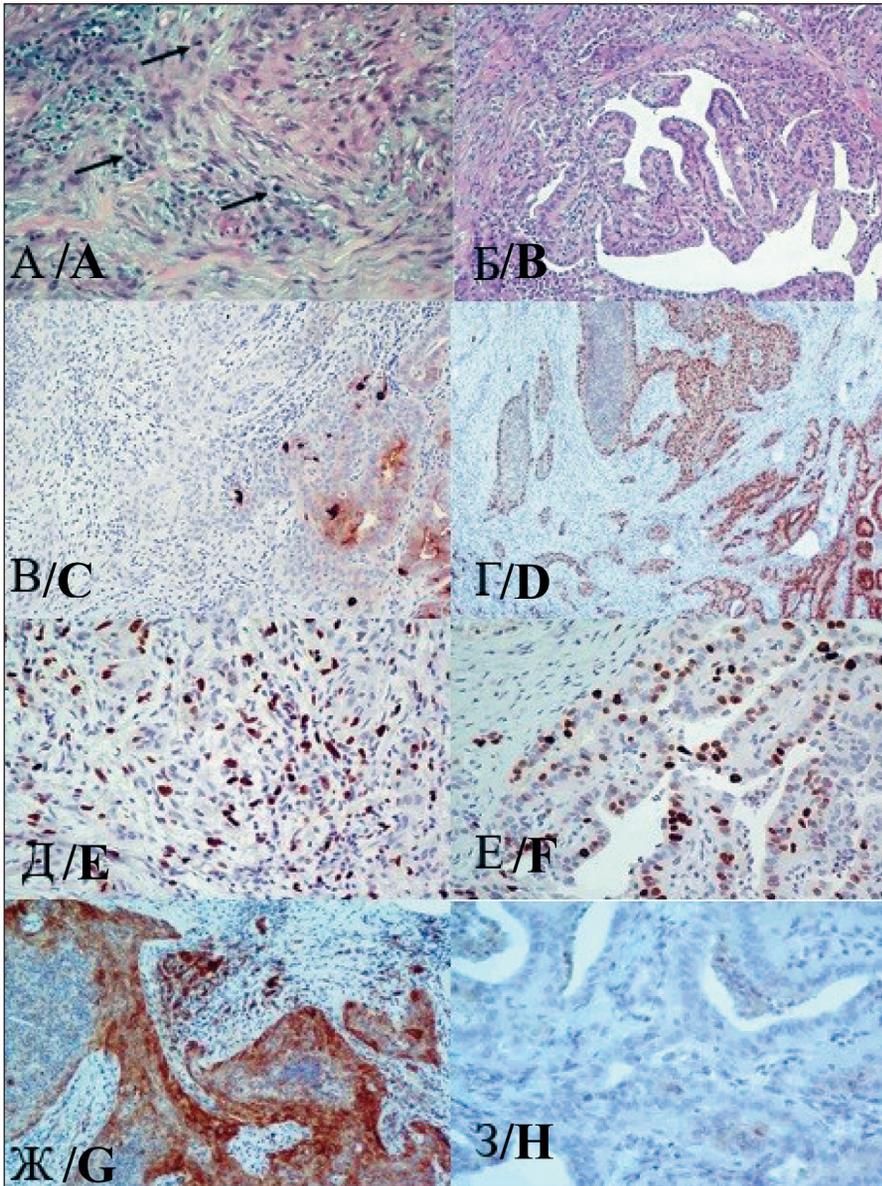


Рис. 4. Гистологическое исследование: А) Анапластическая карцинома, сквамозидный вариант; множественные митозы (указаны стрелками); окраска гематоксилином и эозином; Б) Участки папиллярного рака, tall cell вариант; окраска гематоксилином и эозином; В) ИГХ-исследование: сохранение экспрессии тиреоглобулина в клетках папиллярного рака (справа), отсутствие экспрессии в участках анапластического рака (слева); Г) ИГХ-исследование: сохранение экспрессии Pax8 в клетках папиллярного рака (справа), в клетках анапластического рака (слева); ×100; Д) ИГХ-исследование: индекс пролиферативной активности Ki67 в клетках папиллярного рака 25 % (справа); Е) в клетках анапластического рака 40 % (слева); Ж) PD-L1 статус позитивный в клетках анапластического рака; ×200; З) ИГХ-исследование: PD-L1 статус папиллярного рака – негативный

Fig. 4. Histological examination: A) Anaplastic carcinoma, squamoid variant; multiple mitoses (indicated by arrows); coloring of hematoxylin and eosin; B) Areas of papillary cancer, tall cell variant; coloring of hematoxylin and eosin; C) IHC study: retention of thyroglobulin expression in papillary cancer cells (right), no expression in areas of anaplastic cancer (left); D) IHC study: preservation of Pax8 expression in papillary cancer cells (right), in anaplastic cancer cells (left); ×100; E) IHC study: The index of proliferative activity Ki67 in papillary cancer cells is 25 % (right); F) in anaplastic cancer cells 40 % (left); G) PD-L1 status is positive – in anaplastic cancer cells; ×200; H) IHC study: PD-L1 papillary cancer status – negative

ТГ – 8,09 нг/мл). На третьи сутки выполнена посттерапевтическая сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ (рис. 5).

Учитывая полученные данные, нельзя было исключить местный рецидив. Для дифференциального диагноза между остаточной опухолевой тканью и гематомой было выполнено МРТ с контрастом (28.11.19), по результатам которого данных, подтверждающих прогрессирование опухоли, не получено (рис. 6). Учитывая гистологическое заключение, хирургическую резекцию в объеме R0, данные сцинтиграфии и МРТ шеи, в ходе консилиума с Клиникой высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова рекомендовано динамическое наблюдение с ПЭТ/КТ (¹⁸F-ФДГ) контролем (рис. 7). Проведение ДЛТ невозможно в связи с наличием послеоперационной гематомы.

Пациентка продолжала наблюдаться, соматическое состояние оставалось удовлетворительным, без жалоб. Принимала левотироксин натрия в супрессивной дозировке 175 мкг, таргетная терапия не проводилась. По данным контрольного КТ шеи и органов грудной клетки (5.03.2020) отмечена картина прогрессирования заболевания (рис. 8), в связи с чем рекомендовано возобновить прием таргетной терапии ингибиторами b-RAF и MEK «ex juvantibus». На фоне таргетной терапии пациентка отметила выраженную положительную динамику: отсутствие кашля, слабости, субфебрильной температуры. Для оценки динамики размеров опухолевых очагов на фоне таргетной терапии рекомендовано контрольное обследование, включая ПЭТ/КТ¹⁸F-ФДГ.

В настоящее время продолжает принимать вемурафениб + кобиметиниб с ПЭТ-КТ контролем

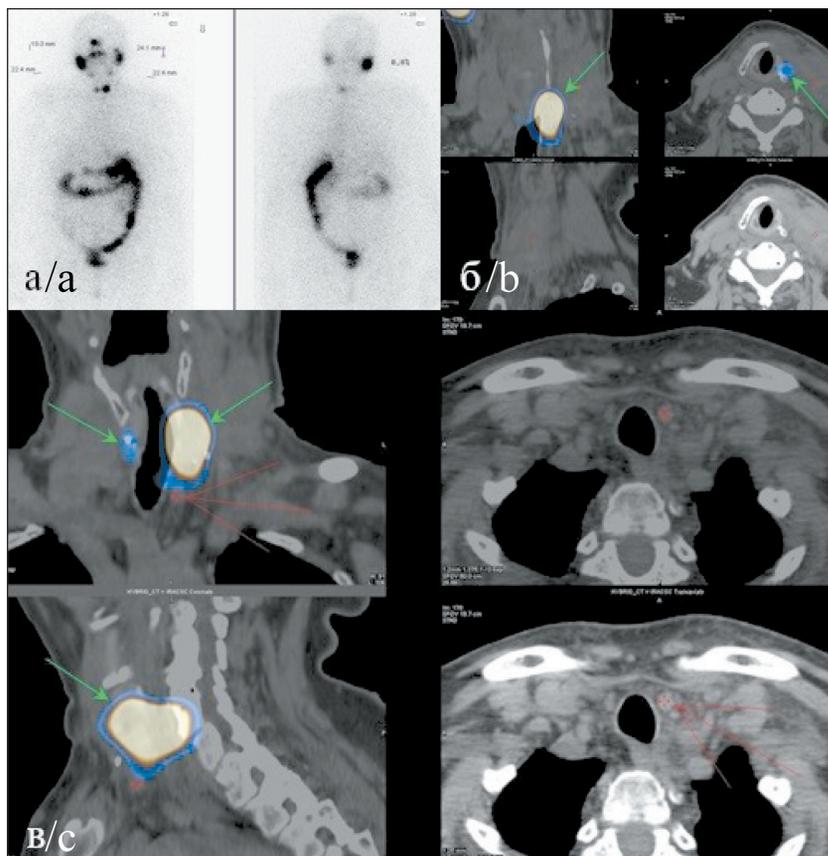


Рис. 5. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ (18.11.19):

а) на посттерапевтических сцинтиграммах в проекции ложа щитовидной железы определяются два очага гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) – 0,8 % от счета над всем телом; б, в) при ОФЭКТ/КТ очаги гиперфиксации РФП паратрахеально справа и слева – соответствуют накоплению в остаточной тиреоидной ткани (зеленая стрелка). На шее слева, на уровне щитовидного хряща, в проекции грудино-ключично-сосцевидной мышцы определяется мягкотканое образование с нечеткими контурами на нативных сканах, неоднородной плотности, размерами 43×21×50 мм, без признаков накопления ¹³¹I. Множественные лимфатические узлы, определяющиеся на уровне яремной вырезки, паратрахеально с обеих сторон, претрахеально, макс. размерами справа – до 6×4×5 мм, слева – до 11×6×12 мм, без признаков накопления ¹³¹I (красная стрелка). В правом легком в S3, S6, S9 очага размерами 2×2 мм; в S2 при настоящем исследовании описанный ранее очаг не визуализируется (поствоспалительного генеза?)

Fig. 5. Scintigraphy and SPECT/CT (18.11.19):

a) on post-therapy scintigrams in the projection of the thyroid bed, two foci of hyperfixation of the radiopharmaceutical (RFP) are determined – 0.8 % of the count over the whole body; b, c) in SPECT / CT, the foci of RP hyperfixation paratracheally on the right and on the left correspond to the accumulation in the residual thyroid tissue (green arrow). On the neck on the left, at the level of the thyroid cartilage, in the projection of the sternocleidomastoid muscle, a soft tissue lesion with fuzzy contours on native scans, heterogeneous density, measuring 43×21×50 mm, without signs of accumulation of ¹³¹I is determined. Multiple lymph nodes, defined at the level of the jugular notch, paratracheal on both sides, pretracheal, max. dimensions on the right – up to 6×4×5 mm, on the left – up to 11×6×12 mm, without signs of accumulation of ¹³¹I (red arrow). In the right lung in S3, S6, S9, the lesion is 2×2 mm in size; in S2 in the present study, the previously described focus is not visualized (post-recovery genesis?)

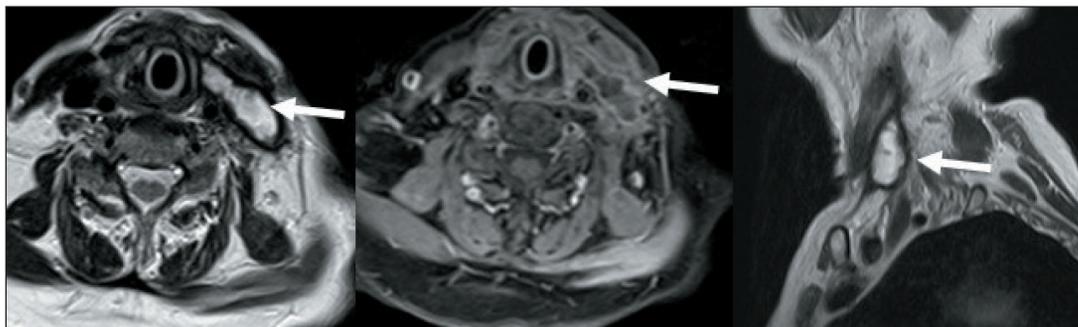


Рис. 6. МРТ шеи (28.11.19). Данная картина соответствует послеоперационной гематоме в мягких тканях нижней трети шеи слева, размерами 43×16×37мм

Fig. 6. MRI of the neck (28.11.19). This image corresponds to the postoperative hematoma in the soft tissues of the lower third of the neck on the left (43×16×37mm)

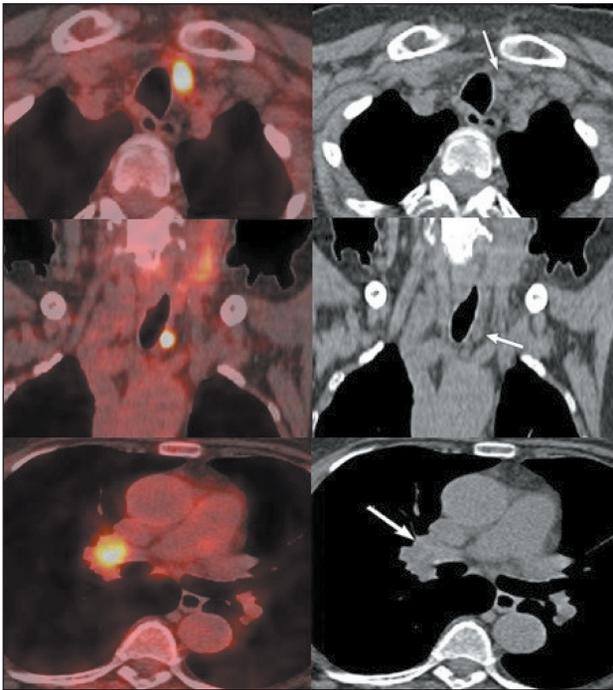


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (17.12.19): в ложе щитовидной железы слева и кпереди от трахеи лимфатический узел, размерами 13×9 мм с гиперфиксацией ¹⁸F-ФДГ, SUVmax 27,46 (по данным сцинтиграфии этот лимфатический узел не накапливал ¹³¹I). В корне правого легкого в верхней доле визуализируется образование, размерами 26×32 мм
 Fig. 7. PET/CT with 18F-FDG (17.12.19). In the thyroid bed to the left and anterior to the trachea, a 13×9 mm lymph node with hyperfixation of 18F-FDG, SUVmax 27.46 is visualized (according to scintigraphy, this lymph node did not accumulate ¹³¹I). At the root of the right lung in the upper lobe, a lesion measuring 26×32 mm is visualized

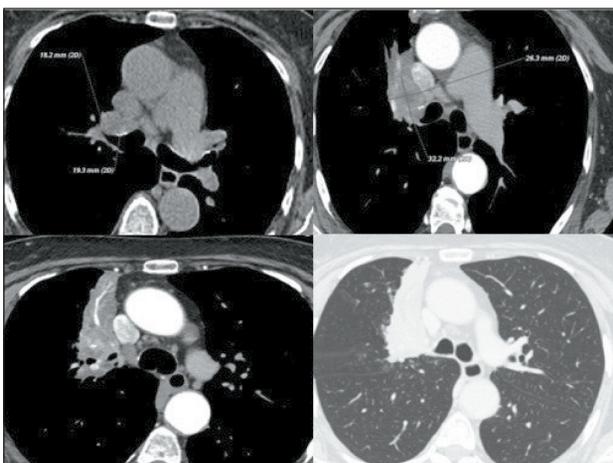


Рис. 8. КТ (5.03.20): центральное образование верхней доли правого легкого с формированием субсегментарного ателектаза, инвазией правого верхнедолевого бронха, верхней ветви правой легочной артерии
 Fig. 8. CT scan (5.03.20): central lesion of the upper lobe of the right lung with the formation of subsegmental atelectasis, invasion of the right upper lobe bronchus, the upper branch of the right pulmonary artery

каждые 2–3 мес, по данным которого отмечается разнонаправленная динамика (рис. 9). Самочувствие пациентки удовлетворительное. Период наблюдения к июлю 2020 г. составил 12 мес.

Обсуждение

В настоящий момент стратегия лечения пациенток с АРЩЖ зависит от молекулярно-генетического портрета и распространенности опухоли на момент выявления (без TNM). Из данного наблюдения мы

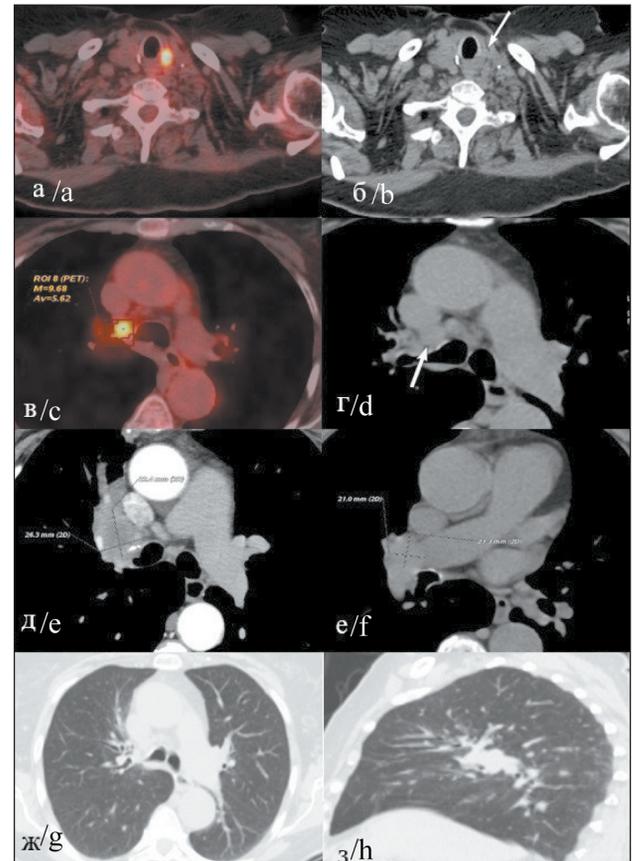


Рис. 9. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (15.06.20): на фоне проведения повторного курса таргетной терапии отмечается разнонаправленная ПЭТ/КТ-динамика: появление фокуса гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ в ложе щитовидной железы, паратрахеально слева, без четкой анатомической визуализации дополнительных структур (локальный рецидив?) (а, б); снижение метаболической активности в левом верхнем паратрахеальном лимфоузле; появление гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ в правом нижнем паратрахеальном лимфоузле (в, г); снижение метаболической активности в бифуркационном лимфоузле; уменьшение размеров (д, е) и метаболической активности правого медиастинального лимфоузла; разрешение субсегментарного ателектаза в верхней доле правого легкого (ж, з)
 Fig. 9. PET / CT with 18F-FDG (15.05.20): 18F-FDG hyperfixation in the thyroid bed, paratracheally on the left, without clear anatomical visualization of additional structures (local relapse?) (a, b); decreased metabolic activity in the upper left paratracheal l / y; hyperfixation of 18F-FDG in the right lower paratracheal lymph node (c, d); decrease in metabolic activity in the bifurcation lymph node; decrease in the size (e, f) and metabolic activity of the right mediastinal lymph node; resolution of subsegmental atelectasis in the upper lobe of the right lung (g, h)

видим, что точно поставить диагноз возможно только при суммировании данных молекулярно-генетических и морфологических исследований, рентгенологической и клинической картины. При диагностике АРЦЖ не всегда возможно получить точное морфологическое заключение. В нашем случае диагностический поиск происходил между низкодифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы. Решающими факторами в выборе тактики лечения стали оценка клинической картины, динамики роста опухоли и наличие мутации *BRAF^{V600E}* (происхождение опухоли из клеток папиллярного РЩЖ, гистотип из высоких клеток). Ранее терапия АРЦЖ ингибиторами b-RAF и MEK была описана в случае нерезектабельного *BRAF^{V600E}*-положительного АРЦЖ, однако в данном случае не удалось перевести опухоль в резектабельное состояние [8].

Данный клинический случай заставил обратить внимание на важность проработки и обсуждения основных моментов диагностики и этапности лечения АРЦЖ, соблюдение которых позволяет в дальнейшем повысить шансы пациента на увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

В качестве первичной диагностики и стадирования опухолевого процесса рутинно применяются МРТ и КТ с внутривенным контрастированием, позволяющие определять границы опухоли, оценить вовлечение сосудов и инвазию в окружающие ткани, выявить отдаленные метастазы. Однако применение гибридных методов радионуклидной диагностики, таких как ПЭТ/КТ, в дополнение к стандартным диагностическим методикам может в значительной степени помочь оценить распространенность опухоли, подобрать оптимальный вариант терапии и ее последовательность, а также наблюдать за метаболическим и рентгенологическим ответом на лечение, на ранних стадиях выявлять рецидив/прогрессирование заболевания.

Известно, что все злокачественные опухоли активно потребляют глюкозу, что делает возможным визуализировать их, применяя глюкозу, меченную радиоактивным изотопом (^{18}F -ФДГ). Для дифференцированного рака щитовидной железы (папиллярного и фолликулярного) обычно не характерен повышенный захват глюкозы, так как эта опухоль в большей степени схожа с обычными тиреоидными клетками и намного более активно захватывает йод, что и позволяет эффективно лечить эту группу пациентов с помощью терапии ^{131}I , в отличие от низкодифференцированных вариантов РЩЖ, характеризующихся снижением или потерей способности захватывать йод и повышением захвата, и метаболизма глюкозы пропорционально потере дифференцировки опухоли.

При анапластическом (недифференцированном) РЩЖ наблюдается полная утрата клетками характеристик, типичных для щитовидной железы. Для АРЦЖ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает наивысшими

показателями чувствительности (до 100 %) и специфичности (до 90 %) по сравнению со стандартными рентгенологическими методиками, что позволяет выявлять значимо большее количество очагов, однако метод имеет и некоторые ограничения, связанные с разрешающей способностью томографа при визуализации образований, размерами менее 5–6 мм, особенно в легких или печени [9].

Результаты метаанализа показали большую вероятность выявления ФДГ-позитивных метастазов для АРЦЖ при мутации в гене *BRAF^{V600E}*. По одной из теорий это связано с тем, что при конститутивной активации b-Raf, помимо нарушения работы натрий-йодного симпортера и снижения выработки тиреоглобулина, происходит активация транспортеров глюкозы (GLUT-1) [10]. Эти данные позволяют дополнительно рекомендовать проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациентам с АРЦЖ и аналогичной мутацией *BRAF^{V600E}* до терапии и в процессе динамического наблюдения как наиболее чувствительный и специфичный метод визуализации.

В описываемом случае ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволила выявить больший объем пораженных лимфатических узлов шеи и средостения по сравнению с рутинными методами диагностики, а также оценить эффект от проводимой терапии. Важно сравнивать динамику размеров опухолевых очагов при ПЭТ/КТ и КТ в виде однотипных исследований (нативных или после внутривенного контрастирования).

Стандартным подходом к лечению резектабельных форм АРЦЖ является трехкомпонентная терапия: хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ). В последние годы стало очевидным, что знание молекулярных особенностей опухоли (в том числе ее мутационного статуса) может помочь при выборе способов терапии. АРЦЖ характеризуется высокой мутационной нагрузкой (в среднем 6 мутаций на опухоль) [11]. Наиболее частыми являются инактивирующие мутации антионкогена *p53*, встречающиеся в 70–88 % случаев [12], промотора гена *TERT* (около 73 %), генов *PIK3CA* (около 18 %), *NRAS* (около 18 %) и *PTEN* (около 15 %) [11].

Так как АРЦЖ часто возникает вследствие дедифференцировки папиллярного рака щитовидной железы, он может сохранять и свойственные для него мутации, в том числе *BRAF^{V600E}* (встречается примерно в 25–45 % случаев АРЦЖ). Данная мутация является одной из наиболее изученных. В клетках с *BRAF^{V600E}* происходит конститутивная активация сигнального пути ERK (рис. 10).

Недавно было показано (по аналогии с меланомой), что прием таргетных препаратов, ингибирующих b-Raf (дабрафениба, вемурафениба), пациентами с *BRAF^{V600E}*-положительным АРЦЖ, приводит к быстрому ответу опухоли и увеличивает

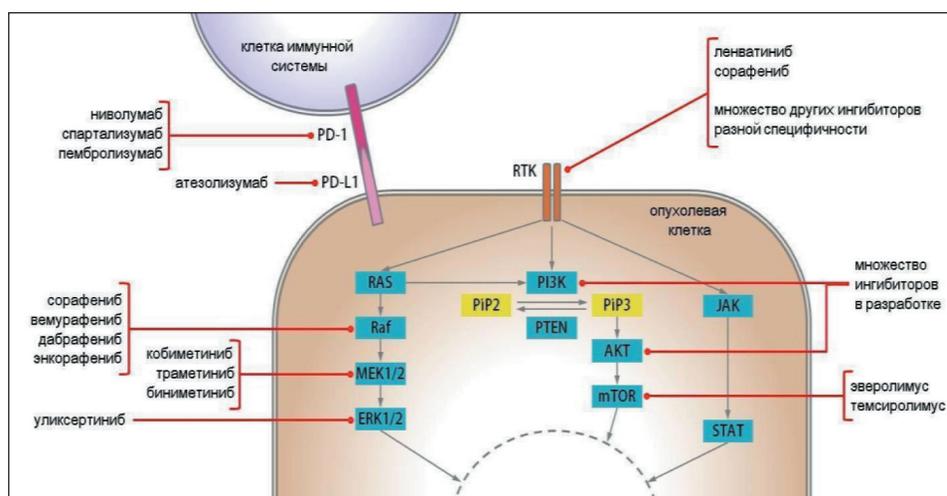


Рис. 10. Схема, отражающая сигнальные пути (ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT), регуляция которых часто нарушается в опухолевых клетках, и молекулярные мишени для таргетной терапии. RTK – рецепторные тирозинкиназы (как общие для разных сигнальных путей, так и специфические)

Fig. 10. Diagram showing signaling pathways (ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT), the regulation of which is often disrupted in tumor cells, and molecular targets for targeted therapy. RTK – receptor tyrosine kinases (both common for different signaling pathways, and specific)

продолжительность жизни [13]. Однако при применении ингибиторов b-Raf в качестве монотерапии достаточно быстро возникает устойчивость за счет реактивации пути ERK [14]. Поэтому для лечения $BRAF^{V600E}$ -положительных опухолей ингибиторы b-Raf применяют совместно с ингибиторами MEK (траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба) [15]. Ранее [7] была оценена эффективность применения дабрафениба совместно с траметинибом после хирургического вмешательства или лучевой терапии в случае $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ. Общий ответ составил 69 % (11 из 16 пациентов), а ожидаемая однолетняя выживаемость – 90 %. Сочетание дабрафениба и траметиниба было одобрено FDA для лечения пациентов с $BRAF^{V600E}$ -положительным АРЦЖ [6].

В перечисленных исследованиях ингибиторы сигнального пути ERK применялись после проведения стандартной терапии (хирургической операции и/или комбинированной лучевой и химиотерапии). Недавно были описаны и примеры неoadъювантной таргетной терапии для нерезектабельных случаев $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ для перевода опухоли в категорию резектабельных. В работе 2018 г. [16] представлена исключительно быстрая регрессия опухоли: на момент диагноза пациент страдал от одышки, дисфагии и затруднения воздушной проводимости, но всего через два дня после начала приема дабрафениба избавился от стридора и тяжелой дисфагии, что позволило избежать проведения трахеостомии. В 2019 г. были описаны еще 5 примеров применения неoadъювантной терапии дабрафенибом и траметинибом для неоперабельного $BRAF^{V600E}$ -положительного АРЦЖ [17]. Во всех случаях удалось провести резекцию первичной опухоли. При этом у пациентов,

возобновивших прием дабрафениба и траметиниба после хирургического вмешательства, лучевой и химиотерапии, не наблюдались признаки рецидива заболевания спустя год и более после постановки диагноза.

Отмечено, что применение таргетной терапии зачастую приводит к формированию у опухолевых клеток резистентности к используемым препаратам. В частности, известны различные варианты «обхода» клетками ингибирования сигнального пути ERK. На сегодняшний день есть очень мало данных о механизмах резистентности РЦЖ к терапии сочетанием ингибиторов b-Raf и MEK, но в работе [18] было показано, что это может происходить вследствие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* (описаны 4 клинических случая применения дабрафениба с траметинибом, в которых после регистрации прогрессирования заболевания ПРЦЖ и АРЦЖ в опухолевых клетках были выявлены мутации в *RAS*: $KRAS^{G12C}$, $KRAS^{G12V}$, $NRAS^{G13D}$, $NRAS^{Q61K}$). Ранее мутации *BRAF* и *RAS* считались взаимоисключающими, однако уже описан ряд случаев, когда они определяются в рамках одной опухоли именно после терапии ингибиторами b-RAF и MEK (например, при колоректальном раке [19], при аденокарциноме легкого [20] и ПРЦЖ [21]).

Мутации в *KRAS* или *NRAS* приводят к возобновлению активной пролиферации опухолевых клеток, вероятно, за счет активации пути PI3K/AKT/mTOR (рис. 10). Предполагаемым следующим шагом станут исследования применения ингибиторов RAS или пути PI3K/AKT/mTOR. Недавно два новых селективных ингибитора мутантной формы $KRAS^{G12C}$ перешли на стадию клинических исследований 1 и 2 фаз: AMG510 (клинические исследо-

вания NCT04380753, NCT04185883, NCT04303780 и NCT03600883) и MRTX849 (клиническое исследование NCT03785249). Для MRTX849 также планируется изучение эффективности совместного применения с новым ингибитором SHP2 – TNO155 (NCT04330664).

Другим примером таргетной терапии АРЦЖ, помимо ингибирования сигнального пути ERK, является использование иммунотерапии. Известно, что клетки АРЦЖ часто сверхэкспрессируют PD-L1 [22], лиганд мембранного белка PD-1, который экспрессируется на Т-клетках (рис. 10). Связывание PD-L1 с PD-1 не позволяет клеткам иммунной системы распознавать клетки опухоли. Соответственно, для лечения АРЦЖ могут применяться антитела к PD-1 (спартализумаб, пембролизумаб) или PD-L1 (атезолизумаб), блокирующие формирование комплекса PD-1/PD-L1. Для пациентов с b-Raf дикого типа такой подход – единственная системная альтернатива химиотерапии. В текущем году были опубликованы результаты клинического исследования спартализумаба (NCT02404441) с участием пациентов с *BRAF*^{V600E}-отрицательным АРЦЖ [23, 24]. Общий ответ составил 29 % среди пациентов со сверхэкспрессией PD-L1 и 0 % у пациентов с PD-L1-отрицательными новообразованиями. Однолетняя выживаемость составила 52 % в группе PD-L1-положительного АРЦЖ. Таким образом, применение иммунотерапии показывает достаточно положительные результаты.

В соответствии с вышеизложенным наиболее оптимальным для пациентов с АРЦЖ представляется определение молекулярных особенностей опухоли в двух временных точках: как можно быстрее после постановки диагноза для принятия решения о неoadъювантной таргетной терапии и при прогрессировании заболевания. Во втором случае может быть получена информация о причине вторичной устойчивости к проводимой терапии и/или определена мишень для новой системной терапии.

В представленном клиническом случае у пациентки была диагностирована неоперабельная *BRAF*^{V600E}-положительная опухоль. Таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом была применена неoadъювантно, в результате чего произошло уменьшение опухоли и проведено хирургическое вмешательство в объеме R0. После резекции опухоли таргетная терапия была отменена решением консилиума на основании радикальности проведенного лечения. Через 4,5 мес динамического наблюдения по данным КТ был зафиксирован рецидив заболевания. После этого прием препаратов возобновлен. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ показала положительную динамику на фоне проводимой таргетной терапии.

Дискуссионным является вопрос продолжительности применения таргетной терапии при АРЦЖ. По мнению исследовательской группы, специали-

зирующейся на АРЦЖ, из клиники University of Texas MD Anderson Cancer Center, таргетную терапию следует начинать сразу после постановки диагноза и выявления мутации *BRAF*^{V600E}, а также продолжать после резекции опухоли и завершения ХЛТ [17]. В 2 из 6 описанных этой группой клинических случаев задержка с возобновлением приема ингибиторов b-Raf и MEK после ХЛТ, по мнению авторов, могла способствовать развитию отдаленных метастазов. Однако в более ранней публикации той же группы описан случай, когда пациент прекращал прием дабрафениба и траметиниба после хирургического вмешательства и продолжил его лишь при рецидиве в шейных лимфатических узлах спустя 3,5 мес после резекции опухоли. В этом случае повторное назначение таргетной терапии привело к резорбции метастазов в лимфоузлах [16].

Таким образом, пока слишком мало данных в подтверждение или опровержение необходимости непрерывного приема ингибиторов b-Raf и MEK. В нашем случае пока недостаточно продолжительность наблюдения, однако произошедшее отдаленное метастазирование может быть связано с прерыванием таргетной терапии.

Терапия радиоактивным йодом не входит в стандарты лечения АРЦЖ, однако в нашем случае с учетом гистологических характеристик опухоли (метастазами в лимфатические узлы компонента папиллярного рака щитовидной железы с участками высококлеточного варианта) было принято решение о проведении радиойодаблации с целью элиминации радиойодафинных клеток и снижения клеточной массы опухоли.

Заключение

Гистологические и цитологические исследования АРЦЖ, в том числе на дооперационном уровне, нередко сопровождаются известными трудностями в связи со структурной и клеточной гетерогенностью опухоли, наличием большого разнообразия морфотипов, существенными различиями в проявлении ИГХ-признаков вплоть до полной утраты большинства и иногда всех специфических биологических маркеров, включением разнообразных генетических путей дедифференцировки и опухолевой пролиферации, поэтому в каждом случае необходимо заручаться вторым (экспертным) мнением по морфологическому материалу, а также использовать дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические методики диагностики для оптимизации тактики лечения. Наличие в опухоли мутации *BRAF*^{V600E} позволяет рассматривать терапию селективными ингибиторами сигнального пути ERK как действенный вариант системного противоопухолевого лечения АРЦЖ. С учетом высокой агрессивности АРЦЖ определение мутации *BRAF*^{V600E} в опухоли должно проводиться в предельно сжатые сроки, а таргет-

ная терапия – сразу после подтверждения наличия данной драйверной мутации в опухоли. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет наиболее точно оценить ответ на системную терапию. Неоадьювантная таргетная терапия dabрафенибом/вемурафенибом и траметинибом/кобиметинибом значительно повышает резектабельность местнораспространенной BRAF^{V600E}-положительной опухоли. Представленный клинический пример подтверждает эффективность комбинации вемурафениб + кобиметиниб.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L., Bible K.C., Brierley J.D., Burman K.D., Kebebew E., Lee N.Y., Nikiforov Y.E., Rosenthal M.S., Shah M.H., Shaha A.R., Tuttle R.M.; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov; 22(11): 1104–39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
- Giuffrida D., Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2000; 11(9): 1083–9. doi: 10.1023/a:1008322002520.
- Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(10): 569–80. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
- Ahmed S., Ghazarian M.P., Cabanillas M.E., Zafereo M.E., Williams M.D., Vu T., Schomer D.F., Debnam J.M. Imaging of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Mar; 39(3): 547–551. doi: 10.3174/ajnr.A5487.
- Rao S.N., Zafereo M., Dadu R., Busaidy N.L., Hess K., Cote G.J., Williams M.D., William W.N., Sandulache V., Gross N., Gunn G.B., Lu C., Ferrarotto R., Lai S.Y., Cabanillas M.E. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017 May; 27(5): 672–681. doi: 10.1089/thy.2016.0395.
- FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation [Internet]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation> (cited 18.08.2020).
- Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., Mookerjee B., Wang D., Rangwala F., Keam B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
- Пылев А.Л., Жандарова А.А., Петров К.С., Романов Д.С., Лисовой В.А., Голуб С.В. Анапластический рак щитовидной железы. Есть ли свет в конце туннеля? Опухоли головы и шеи. 2020; 10(1): 10–19. [Pylev A.L., Zhandarova A.A., Petrov K.S., Romanov D.S., Lisovoy V.A., Golub S.V. Anaplastic thyroid cancer. Is there a light at the end of the tunnel? Head and Neck Tumors. 2020; 10(1): 10–19. (in Russian)].
- Ciarallo A., Marcus C., Taghipour M., Subramaniam R.M. Value of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography Patient Management and Outcomes in Thyroid Cancer. *PET Clin*. 2015 Apr; 10(2): 265–78. doi: 10.1016/j.epet.2014.12.009.
- Santhanam P., Khthir R., Solnes L.B., Ladenson P.W. The relationship of BRAF.V600e mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2018; 24(1): 21–26. doi: 10.4158/EP-2017-0080.
- Landa I., Ibrahimipac T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., Xu B., Schultz N., Berger M.F., Sander C., Taylor B.S., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1; 126(3): 1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.
- Quiros R.M., Ding H.G., Gattuso P., Prinz R.A., Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer*. 2005; 103(11): 2261–8. doi: 10.1002/cncr.21073.
- Lim A.M., Taylor G.R., Fellowes A., Cameron L., Lee B., Hicks R.J., McArthur G.A., Angel C., Solomon B., Rischin D. BRAF Inhibition in BRAFV600E-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar; 14(3): 249–54. doi: 10.6004/jnccn.2016.0030.
- Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P., Munko A.C., Hall M., Sondak V.K., Messina J.L., Flaherty K.T., Smalley K.S. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer*. 2010 Jun 8; 102(12): 1724–30. doi: 10.1038/sj.bjc.6605714.
- Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Ibrahim I., Kudchadkar R., Burris H.A. 3rd, Falchook G., Algazi A., Lewis K., Long G.V., Puzanov I., Lebowitz P., Singh A., Little S., Sun P., Allred A., Ouellet D., Kim K.B., Patel K., Weber J. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012 Nov 1; 367(18): 1694–703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.
- Cabanillas M.E., Ferrarotto R., Garden A.S., Ahmed S., Busaidy N.L., Dadu R., Williams M.D., Skinner H., Gunn G.B., Grosu H., Iyer P., Hofmann M.C., Zafereo M. Neoadjuvant BRAF- and Immune-Directed Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018 Jul; 28(7): 945–951. doi: 10.1089/thy.2018.0060.
- Wang J.R., Zafereo M.E., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Lu C., Ahmed S., Gule-Monroe M.K., Williams M.D., Sturgis E.M., Goepfert R.P., Gross N.D., Lai S.Y., Gunn G.B., Phan J., Rosenthal D.I., Fuller C.D., Morrison W.H., Iyer P., Cabanillas M.E. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019 Aug; 29(8): 1036–43. doi: 10.1089/thy.2019.0133.
- Cabanillas M.E., Dadu R., Iyer P., Wanland K.B., Busaidy N.L., Ying A., Gule-Monroe M., Wang J.R., Zafereo M., Hofmann M.C. Acquired Secondary RAS Mutation in BRAFV600E-Mutated Thyroid Cancer Patients Treated with BRAF Inhibitors. *Thyroid*. 2020; 30(9): 1288–96. doi: 10.1089/thy.2019.0514.
- Midthun L., Shaheen S., Deisch J., Senthil M., Tsai J., Hsueh C.T. Concomitant KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Jun; 10(3): 577–581. doi: 10.21037/jgo.2019.01.10.
- Abravanel D.L., Nishino M., Sholl L.M., Ambrogio C., Awad M.M. An Acquired NRAS Q61K Mutation in BRAF V600E-Mutant Lung Adenocarcinoma Resistant to Dabrafenib Plus Trametinib. *J Thorac Oncol*. 2018 Aug; 13(8): e131e133. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.026.
- Bunney P.E., Zink A.N., Holm A.A., Billington C.J., Kotz C.M. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017 Jul 1; 176: 139–48. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y., Koenig M.R., Mateescu V., Sams S.B., French J.D. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7): 2863–2873. doi: 10.1210/jc.2015-4227.
- Naing A., Gainor J.F., Gelderblom H., Forde P.M., Butler M.O., Lin C.C., Sharma S., Ochoa de Olza M., Varga A., Taylor M., Schellens J.H.M., Wu H., Sun H., Silva A.P., Faris J., Mataraza J., Cameron S., Bauer T.M. A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2020 Mar; 8(1): e000530. doi: 10.1136/jitc-2020-000530.
- Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., Ponce Aix S., Lin C.C., Ramlau R., Butler M.O., Delord J.P., Gelderblom H., Ascierto P.A., Fasolo A., Führer D., Hütter-Krönke M.L., Forde P.M., Wrona A., Santoro A., Sadov P.M., Szpakowski S., Wu H., Bostel G., Faris J., Cameron S., Varga A., Taylor M. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10; 38(23): 2620–2627. doi: 10.1200/JCO.19.02727.

Поступила/Received 16.08.2020
Принята в печать/Accepted 02.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорович Петр Алексеевич, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com. SPIN-код: 7305-5232. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Румянцев Павел Олегович, доктор медицинских наук, директор НИИ онкоэндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7085-7976. ORCID: 0000-0002-7721-634X.

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, хирург-эндокринолог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2481-4331. ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3638-0120. AuthorID (РИНЦ): 951518. ORCID: 0000-0002-2061-0522.

Слащук Константин Юрьевич, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3079-8033. ORCID: 0000-0002-3220-2438.

Воробьев Сергей Леонидович, кандидат медицинских наук, врач-патолог, директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код 5920-0603. ORCID: 0000-0002-7817-9069.

Серженко Сергей Сергеевич, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4713-8986. ORCID: 0000-0003-2326-1396.

Абросимов Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фундаментальной патоморфологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4089-9502. ORCID: 0000-0001-8284-9996.

Кудрявцева Анна Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделом, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 128262. SPIN-код: 5793-9358. Researcher ID (WOS): C-9032-2017.

Семенов Арсений Андреевич, кандидат медицинских наук, хирург-эндокринолог, клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6724-2170. ORCID: 0000-0001-6760-0025.

Черников Роман Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндокринной хирургии, клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7093-1088. ORCID: 0000-0002-3001-664X.

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. AuthorID (РИНЦ): 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600.

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. AuthorID (РИНЦ): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Пайчадзе Анна Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7492-2030. AuthorID (РИНЦ): 936943.

Трушин Александр Юрьевич, клинический ординатор отделения микрохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0841-1464.

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

Захарова Галина Сергеевна, кандидат химических наук, заведующая лабораторией молекулярной онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3774-6551. ORCID: 0000-0002-2548-8511.

ВКЛАД АВТОРОВ

Никифорович Петр Алексеевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, статистическая обработка, иллюстрации, составление черновика рукописи.

Румянцев Павел Олегович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Слепцов Илья Валерьевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Устинова Татьяна Васильевна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Слащук Константин Юрьевич: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Воробьев Сергей Леонидович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Серженко Сергей Сергеевич: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Абросимов Александр Юрьевич: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кудрявцева Анна Викторовна: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Семенов Арсений Андреевич: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Черников Роман Анатольевич: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Поляков Андрей Павлович: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Феденко Александр Александрович: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Болотина Лариса Владимировна: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Пайчадзе Анна Александровна: анализ научной работы, рецензирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Трушин Александр Юрьевич: анализ научной работы, создание иллюстраций.

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

Захарова Галина Сергеевна: разработка концепции научной работы, 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 AUTHOR

Petr A. Nikiforovich, MD, Oncologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nikiforovichdoc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4031-5050.

Pavel A. Rumiantsev, MD, PhD, Deputy Director, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7721-634X.

Pyra V. Sleptsov, MD, PhD, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University (St.Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-1903-5081.

Tatiana V. Ustinova, MD, Oncologist, P.A. Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2061-0522.

Konstantin Y. Slashchuk, MD, Endocrinologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3220-2438.

Sergey L. Vorobyev, MD, PhD, Director, National Center for Clinical Morphological Diagnostics (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-9069.

Sergey S. Serzhenko, MD, Radiologist, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2326-1396.

Alexandr Yu. Abrosimov, MD, PhD, Professor, Head of Pathomorphology Department, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8284-9996.

Anna V. Kudryavtseva, PhD, Head of Department, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Science, (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 128262. Researcher ID (WOS): C-9032-2017.

Arseny A. Semenov, MD, Surgeon, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies St.Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6760-0025.

Roman A. Chernikov, MD, DSc, Head of Endocrine Surgery Department, N.I. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St.Petersburg State University (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3001-664X

Andrey P. Polyakov, MD, DSc, Head of Microsurgery Department, P.A. Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1065-1352.

Alexander A. Fedenko, MD, DSc, Director of Clinical Oncology Department, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0353-4472-5600.

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Medical Oncology Department, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Anna A. Paychadze, MD, PhD, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia).

Alexandr Y. Trushin, oncologist fellow, Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0841-1464.

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.

Galina S. Zakharova, PhD, Head of Molecular Endocrine Oncology Laboratory, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-2548-8511.

AUTHOR CONTRIBUTION

Petr A. Nikiforovich: study conception and design, data analysis, statistical processing, illustrations, drafting of the manuscript.
Pavel A. Rumiantsev: study conception and design, data analysis, critical review for important intellectual content.
Ilya V. Sleptsov: study conception and design, data analysis, and interpretation, critical review for important intellectual content.
Tatiana V. Ustinova: study conception and design, data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Konstantin Y. Slashchuk: data analysis, peer review, critical review for important intellectual content.
Sergey L. Vorobyev: study conception and design, data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Sergey S. Serzhenko: data supervision, peer review, critical review for important intellectual content.
Alexandr Yu. Abrosimov: study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Anna V. Kudryavtseva: study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Arseny A. Semenov: study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Roman A. Chernikov: study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Andrey P. Polyakov: data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Alexander A. Fedenko: data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Larisa V. Bolotina: data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Anna A. Paychadze: data analysis and interpretation, critical review for important intellectual content.
Alexandr Y. Trushin: data analysis, picture making.
Andrey D. Kaprin: study conception, data analysis, study supervision, critical review for important intellectual content.
Galina S. Zakharova: study conception, data analysis, study supervision, critical review 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: Дудникова Е.А., Чернов В.И., Муравлева А.В., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Лукина Н.М., Шаталова В.А., Шpileва О.В., Гольдберг А.В., Гольдберг В.Е. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с новым радиофармацевтическим препаратом «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» в диагностике и мониторинге изолированной лимфомы молочной железы (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 145–153. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153.

For citation: Dudnikova Ye.A., Chernov V.I., Muravleva A.V., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Simolina Ye.I., Popova N.O., Vysockaja V.V., Lukina N.M., Shatalova V.A., Shpileva O.V., Goldberg A.V., Goldberg V.Ye. Metabolic spect with the new radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose in the diagnosis and monitoring of the primary breast lymphoma (clinical case). Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 145–153. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-145-153.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С НОВЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ «^{99m}Tc-1-Тео-D-глюкоза» В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЛИМФОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**Е.А. Дудникова¹, В.И. Чернов^{1,2}, А.В. Муравлева¹, Т.Л. Кравчук¹,
Р.В. Зельчан¹, А.А. Медведева¹, О.Д. Брагина¹, Е.И. Симолина¹,
Н.О. Попова¹, В.В. Высоцкая¹, Н.М. Лукина¹, В.А. Шаталова¹,
О.В. Шpileва¹, А.В. Гольдберг¹, В.Е. Гольдберг¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru¹
НИЦ «Онкотераностика», Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия²
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30²

Аннотация

В статье показана возможность диагностики и мониторинга первичного поражения молочной железы диффузной В-крупноклеточной лимфомой на фоне проведения химиотерапии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым радиофармацевтическим препаратом «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» (^{99m}Tc-ТГ). Указанный инновационный отечественный препарат позволяет оценить метаболизм опухолевой ткани без использования позитронно-эмиссионной томографии. Полученные результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-ТГ при осуществлении диагностики и динамического наблюдения пациентки были подкреплены результатами компьютерной томографии. Комплексное обследование пациентки позволило диагностировать редкий случай изолированной лимфомы молочной железы. Это заболевание составляет 1,7–2,2 % от всех экстранодальных неходжкинских лимфом, как правило, представлено В-клеточной лимфомой, обычно встречается у женщин среднего возраста в виде односторонней пальпируемой опухоли. На экстранодальные лимфомы приходится менее 0,5 % всех злокачественных новообразований молочной железы. Принимая во внимание сохраняющуюся гиперметаболическую активность в патологическом очаге по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-ТГ, выполненной через 6 курсов иммунохимиотерапии, с целью консолидации процесса пациентке был проведен курс дистанционной лучевой терапии на оставшуюся опухоль левой молочной железы. В настоящее время ремиссия сохраняется, пациентка находится под наблюдением в НИИ онкологии Томского НИМЦ. На основании полученных результатов выдвинуто предположение о появлении перспективного метода для визуализации первичного опухоле-

вого процесса и оценки результатов терапии злокачественных лимфом, являющегося альтернативой стандартного подхода с применением позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ. Предложенный способ диагностики этой патологии выгодно отличается от позитронно-эмиссионной томографии широкой доступностью и низкой стоимостью исследования.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тео-d-глюкоза, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, изолированная лимфома молочной железы, позитронно-эмиссионная томография.

METABOLIC SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH THE NEW RADIOPHARMACEUTICAL $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF THE PRIMARY BREAST LYMPHOMA (CASE REPORT)

**Ye.A. Dudnikova¹, V.I. Chernov^{1,2}, A.V. Muravleva¹, T.L. Kravchuk¹,
R.V. Zelchan¹, A.A. Medvedeva¹, O.D. Bragina¹, Ye.I. Simolina¹, N.O. Popova¹,
V.V. Vysockaja¹, N.M. Lukina¹, V.A. Shatalova¹, O.V. Shpileva¹, A.V. Goldberg¹,
V.Ye. Goldberg¹**

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

5, Kooperativny Street, Tomsk-634009, Russia. E-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru¹

Research Centrum for Oncotheranostics, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenin Ave., Tomsk-634050, Russia²

Abstract

The article shows the feasibility of detecting and monitoring primary breast diffuse large B-cell lymphoma using single-photon emission computed tomography (SPECT) with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TG), a new radiopharmaceutical. The innovative radiopharmaceutical makes it possible to evaluate the metabolism of tumor tissue without using positron emission tomography. The findings of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TG SPECT obtained during diagnosis and monitoring of the patient were confirmed by the results of computed tomography. A comprehensive examination of the patient, including $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TG SPECT, made it possible to diagnose a rare case of primary breast lymphoma. Primary breast lymphoma accounts for 1.7–2.2 % of extranodal non-Hodgkin lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common histological type occurring usually as a unilateral palpable tumor in middle-aged women. Extranodal lymphomas account for less than 0.5 % of all malignant neoplasms of the breast. After 6 courses of immunochemotherapy, the patient underwent $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TG SPECT, which demonstrated persistent hypermetabolic activity in the breast. The patient received radiation therapy to the remaining tumor of the left breast. The patient is in remission and followed up at the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. Thus, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TG SPECT is believed to be a promising method for visualizing primary breast lymphomas and assessing their treatment outcomes. It is an alternative to the standard approach using ^{18}F -FDG positron emission tomography. The method compares favorably with positron emission tomography with its wide availability and low cost of study.

Key words: radiopharmaceutical, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose, single-photon emission computed tomography, primary breast lymphoma, positron emission tomography.

Введение

В России доля злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани у мужского населения составляет 5 % от регистрируемых в течение года опухолей, у женского – 4,5 %, данные заболевания являются причиной около 5 % случаев смерти от рака. Заболеваемость этой патологией в 2018 г. в РФ составила 14,16 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста – 2,31 % [1]. Лимфома Ходжкина наиболее распространена сре-

ди лимфопролиферативных процессов, составляя 30 %; среди Неходжкинских лимфом лидирующие позиции занимают крупноклеточная В-лимфома (33 %) и В-клеточная фолликулярная лимфома (22 %). Частота других типов лимфом не превышает 10 %, остальные типы данных новообразований встречаются менее чем в 10 % случаев [2].

До начала 2000-х гг. стадирование лимфопролиферативных заболеваний основывалось на данных клинического исследования и результатах КТ [3, 4].

Диагностические возможности КТ ограничены при визуализации лимфатических узлов нормальных размеров, а также при наличии диффузного поражения печени, селезенки и костного мозга [5–8]. При оценке результатов КТ невозможно дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань и остаточную фиброзную ткань. Кроме того, на начальных этапах анатомические методы визуализации не способны адекватно оценить ответ опухоли на терапию, так как для уменьшения объема новообразования нужно время. В ряде исследований показано убедительное превосходство методов ядерной медицины по сравнению с результатами КТ с контрастированием, выполненных изолированно, при диагностике и стадировании лимфом. Являясь высокоинформативным, метод позволяет максимально точно оценить степень распространенности лимфопролиферативного процесса и определить эффективность проводимого лечения [3, 6, 8–10]. Однако, несмотря на доказанную информативность исследования, его выполнение не является стандартным, так как возможность выполнения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) доступна не для всех регионов Российской Федерации. Следует отметить, что в нашей стране существует более 200 радиодиагностических отделений, оснащенных гамма-камерами. Таким образом, использование радиофармацевтических препаратов (РФП), меченных гамма-излучающими нуклидами, сохраняет свою актуальность. Коллективом авторов Томского НИМЦ и Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан новый радиофармацевтический препарат на основе производной глюкозы, меченной технецием-99m «^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза» (^{99m}Tc-ТГ), для визуализации злокачественных опухолей различной локализации. Показано, что ^{99m}Tc-ТГ, характеризуются высокой аккумуляцией в опухолевых клетках *in vivo* и *in vitro*. В НИИ онкологии Томского НИМЦ проводится изучение возможности диагностики и оценки

эффективности лечения злокачественных лимфом с новым РФП [11, 12].

Целью исследования явилась демонстрация клинического случая первичной диагностики и динамического наблюдения за пациенткой с установленным диагнозом первичной злокачественной лимфомы молочной железы на этапах проводимого лечения с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc-ТГ.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 1936 г.р., считает себя больной с сентября 2018 г., когда обнаружила образование в левой молочной железе. При осмотре левая молочная железа гиперемированная, отечная, на этом фоне пальпируется опухоль с нечеткими контурами размером около 8 см, плотная, умеренно болезненная, смещаемая. Сосково-ареолярный комплекс не изменен. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

По данным маммографии левую молочную железу занимает больших размеров объемное образование (78×93×77 мм), с бугристым контуром, близко прилежащее к коже. Высказано предположение о вторично отечно-инфильтративном раке молочной железы и назначено стандартное обследование.

При остеосцинтиграфии поражения костей скелета не обнаружено. По данным КТ органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости также без патологии, лимфоаденопатии внутригрудных, внутрибрюшных, периферических лимфоузлов не выявлено. На КТ с контрастным усилением в центральных отделах левой молочной железы визуализировалось образование 48×76 мм с бугристой поверхностью (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала стандартные молекулярные маркеры рака молочной железы (GATA-3, Cytokeratine 7) были отрицательны, определялась экспрессия CD 20+, CD 45+, Ki67 – 95 %. Окончательный пато-

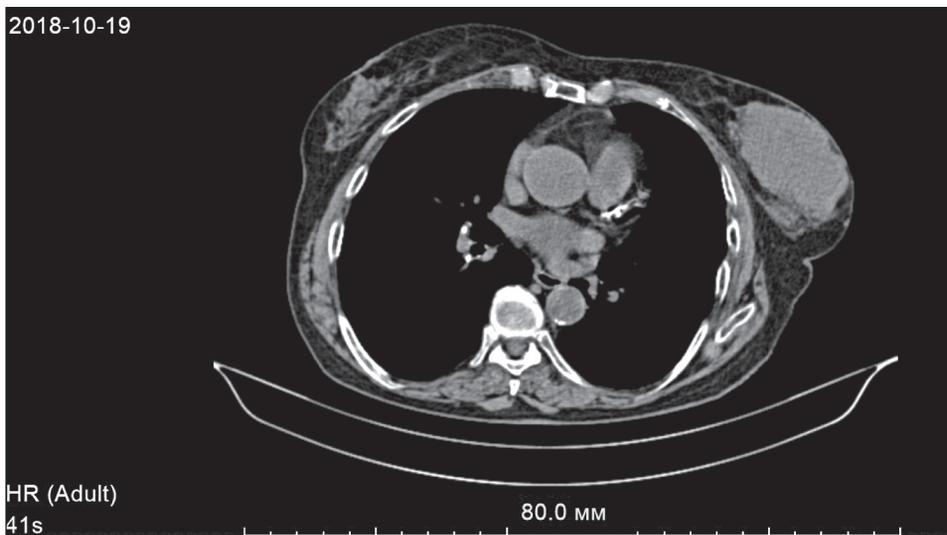


Рис. 1. Компьютерная томограмма (аксиальный срез) пациентки с лимфомой левой молочной железы до начала лечения
Fig. 1. Axial CT scan of the patient demonstrates left breast lymphoma before therapy

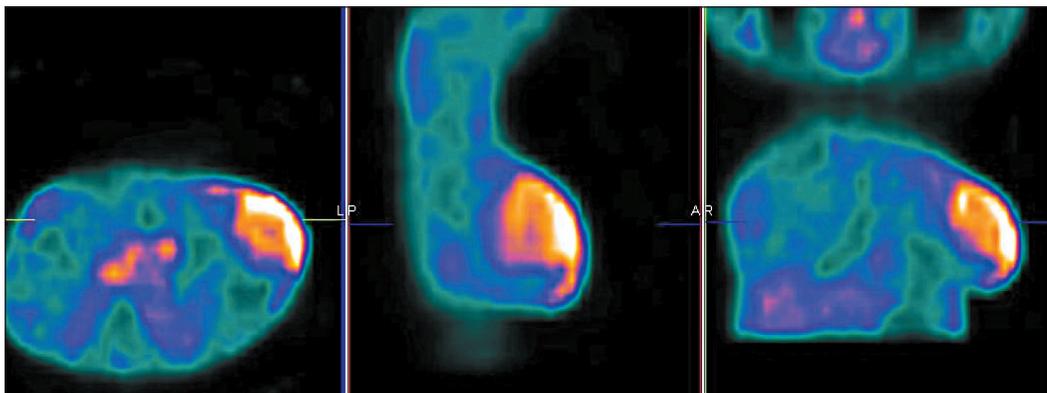


Рис. 2. ОФЭКТ органов грудной клетки с РФП « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза». Визуализируется гиперметаболический очаг в проекции левой молочной железы. Опухоль/фон=2,44
 Fig. 2. SPECT of the chest with ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose radiopharmaceutical. Hypermetabolic lesion is visualized in the projection of the left breast. Tumor/background ratio=2.44

логоморфологический диагноз: СД 20+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, негерминальный тип.

Для оценки распространенности процесса выполнена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ. Исследование проводили через 120 мин после внутривенного введения РФП в дозе 500 МБк по стандартному протоколу. Осуществляли запись 64 проекций в матрицу 256×256 пикселей без аппаратного увеличения. По данным исследования в левой молочной железе визуализировался очаг повышенного накопления ^{99m}Tc -ТГ (рис. 2), участков усиленной аккумуляции РФП в лимфатических узлах не выявлено. Локализация гиперметаболического очага полностью совпадала с зоной патологических изменений, выявленных на КТ. Интенсивность накопления РФП в патологическом очаге левой молочной железы на 148% превышала аккумуляцию в контралатеральной интактной области справа.

По результатам комплексного обследования был установлен диагноз: СД 20+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, негерминальный тип (ДВККЛ) левой молочной железы, ПЕА стадия.

В отделении химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ больной проведено 6 курсов иммунохимиотерапии по программе «R-miniCHOP» (Ритуксимаб, Циклофосфамид, Доксорубицин, Винкристин, Преднизолон). Лечение переносила относительно удовлетворительно, но после 3-го курса терапии отмечалась склонность к лейкопении. Кроме того, пациентка жаловалась на выраженную слабость и утомляемость, особенно в дни лечения. После 1-го курса терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации молочной железы и исчезновения болей.

По данным КТ, выполненной после 6 курсов лечения, отмечалось значительное уменьшение опухолевого образования в левой молочной железе (рис. 3). Учитывая выраженную положительную динамику, отсутствие возможности дальнейшего проведения химиотерапии в связи с появившейся плохой переносимостью лечения (субъективные жалобы, лейкопения), принято решение завершить курсы химиотерапии.

С целью мониторинга опухоли выполнена ОФЭКТ органов грудной клетки с ^{99m}Tc -ТГ, по

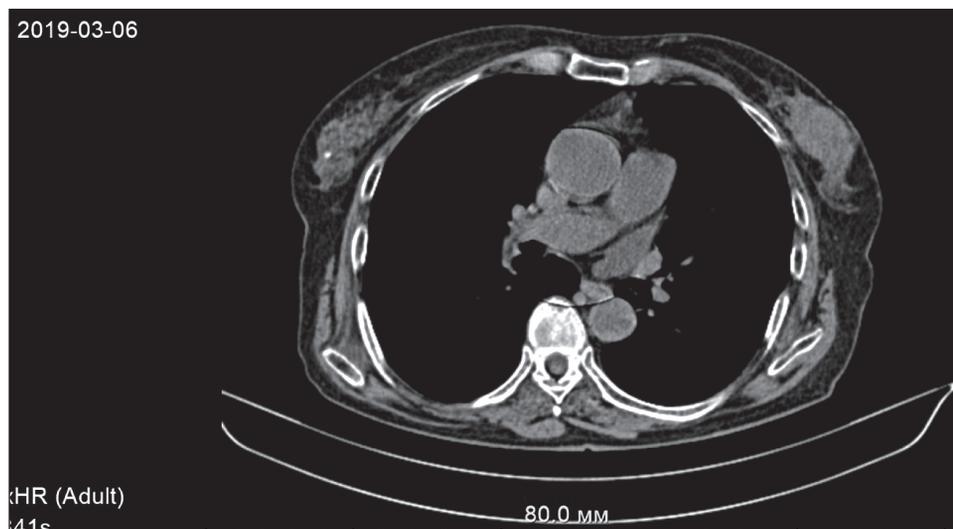


Рис. 3. Компьютерная томограмма (аксиальный срез) пациентки с лимфомой левой молочной железы после 6 курсов терапии, отмечается значительное уменьшение опухоли
 Fig. 3. Axial CT scan of the patient with left breast lymphoma after 6 cycles of chemotherapy demonstrates a significant tumor reduction

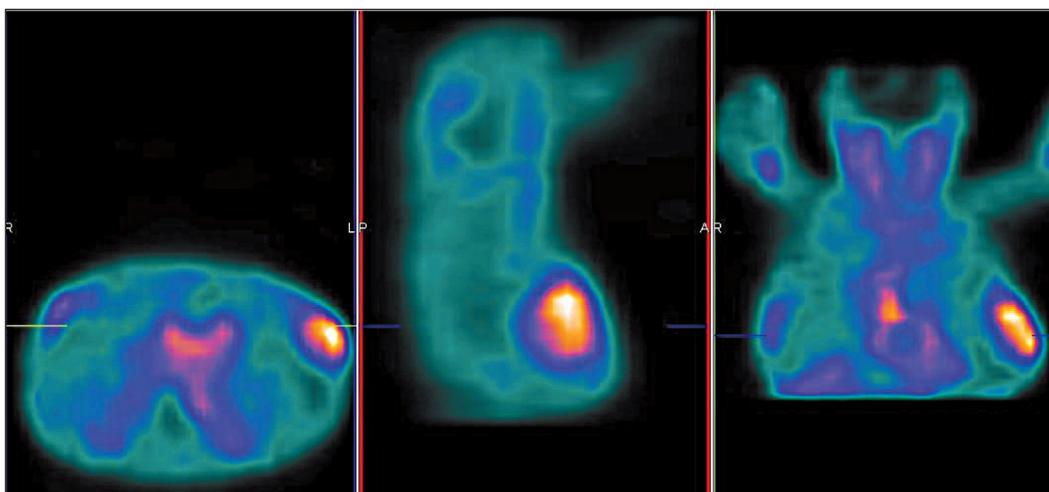


Рис. 4. ОФЭКТ органов грудной клетки с РФП « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» после 6 курсов иммунохимиотерапии по программе «R-miniCHOP». Сохраняется гиперметаболический очаг в проекции левой молочной железы. В динамике умеренно выраженное снижение накопления РФП. Опухоль/фон=1,86

Fig. 4. SPECT of the chest organs with ^{99m}Tc -1-thio-D-glucose radiopharmaceutical after 6 courses of immunochemotherapy according to the R-miniCHOP program demonstrates hypermetabolic lesion in the projection of the left breast and a moderately significant decrease in the accumulation of RFP. Tumor/background ratio=1.86

результатам которой отмечалось умеренное снижение метаболической активности РФП в патологическом очаге по сравнению с исходным исследованием (рис. 4). Интенсивность аккумуляции РФП в опухоли на 86 % превышала накопление в интактной железе.

Принимая во внимание сохраняющуюся гиперметаболическую активность в патологическом очаге по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ, с целью консолидации процесса был проведен курс дистанционной лучевой терапии на оставшуюся опухоль левой молочной железы, СОД 48 Гр (апрель 2019 г.). Лечение больная перенесла удовлетворительно. В настоящее время ремиссия сохраняется, и пациентка в удовлетворительном состоянии находится под динамическим наблюдением в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Заключение

В представленном клиническом случае мы продемонстрировали новые возможности по использованию ОФЭКТ с инновационным отечественным препаратом ^{99m}Tc -ТГ для визуализации и стадирования злокачественных лимфом, а также для оценки эффективности проводимой терапии у данной группы пациентов. Комплексное обследование пациентки, включая ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ, позволило диагностировать редкий случай изолированной лимфомы молочной железы. Это заболевание составляет 1,7–2,2 % от всех экстранодальных неходжкинских лимфом, как правило, представлено В-клеточной лимфомой [13, 14], обычно встречается у женщин среднего возраста в виде односторонней пальпируемой опухоли.

На экстранодальные лимфомы приходится менее 0,5 % всех злокачественных новообразований молочной железы [15–18].

Сохраняющаяся гиперметаболическая активность в опухоли, обнаруженная с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ, явилась основанием для проведения дополнительной лучевой терапии на оставшийся патологический очаг с консолидирующей целью. Кроме того, на данном примере была продемонстрирована возможность полуколичественного определения интенсивности включения ^{99m}Tc -ТГ в опухолевую ткань, которое достаточно корректно отражает динамику метаболических изменений, происходящих в патологическом очаге под воздействием терапии. Данное обстоятельство имеет большое значение, поскольку ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в настоящее время считается стандартом диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лимфом. Не следует забывать о том, что при схожих результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ стоимость последней может быть в десятки раз ниже, а сам метод гораздо доступнее для населения России.

Таким образом, предлагаемый метод диагностики злокачественных лимфом и оценки эффективности терапии следует рассматривать как аналог ПЭТ/КТ со схожими диагностическими возможностями. Данный клинический пример является демонстрацией успешного сотрудничества отечественных научных школ, которое в рамках выполнения Федеральной целевой программы «ФАРМА-2020» воплотилось в производство и клиническое применение оригинального отечественного радиофармацевтического препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
- Рукавицин О.А. Гематология: национальное руководство. М., 2015. 912 с. [Rukavitsin O.A. Hematology: a national guide. Moscow, 2015. 912 p. (in Russian)].
- Kwee T.C., Kwee R.M., Nievelstein R.A. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008; 111: 504–16. doi: 10.1182/blood-2007-07-101899.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 63(6): 41–50. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Gol'dberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Popova N.O., Gol'dberg A.V. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of lymphoproliferative diseases. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018; 63(6): 41–50. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646.
- Pelosi E., Pregno P., Penna D., Deandrei D., Chiappella A., Limerutti G., Vitolo U., Mancini M., Bisi G., Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008; 113: 578–90. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7.
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Гиришович М.М., Криворотко П.В., Бейнусов Д.С., Крживицкий П.И. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации. Вопросы онкологии. 2012; 58(2): 189–193. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Girshovich M.M., Krivorotko P.V., Beinusev D.S., Krzivitvsky P.I. Nuclear medicine in radiotherapy planning: analysis of different treatment groups. *Problems in Oncology*. 2012; 58(2): 189–193. (in Russian)].
- Канаев С.В., Новиков С.Н., Леенман Е.Е. Сравнительный анализ данных трепанобиопсии и радионуклидной визуализации костного мозга. Вопросы онкологии. 2001; 47(5): 566–570 [Kanaev S.V., Novikov S.N., Leenman E.E. Comparative analysis of trepanobiopsy and radionuclide imaging of bone marrow *Problems in Oncology*. 2001; 47(5): 566–570. (in Russian)].
- Новиков С.Н., Гиришович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 8(2): 65–72. [Novikov S.N., Girshovich M.M. Detection and staging of Hodgkin's lymphoma. *Problems of tuberculosis and pulmonary diseases*. 2007; 8(2): 65–72. (in Russian)].
- Freudenberg L.S., Antoch G., Schutt P., Beyer T., Jentzen W., Muller S.P., Gorges R., Nowrouzian M.R., Bockisch A., Debatin J.F. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 325–9. doi: 10.1007/s00259-003-1375-y.
- Hutchings M., Loft A., Hansen M., Pedersen L.M., Berthelsen A.K., Keiding S., D'Amore F., Boesen A.M., Roemer L., Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91: 482–9.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Белевич Ю.В., Королева Е.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64(3): 58–63. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Gol'dberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Belevich Yu.V., Koroleva E.S. Single-photon emission computerized tomography in the diagnosis and monitoring of lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019; 64(3): 58–63. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Гольдберг В.Е., Гольдберг А.В., Фролова И.Г. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(4): 81–88. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Frolova I.G. The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17(4): 81–88. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
- Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4): iv77–iv80. doi: 10.1093/annonc/mdn204.
- Gholam D., Bibeau F., El Weshi A., Bosq J., Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2003; 44 (7): 1173–8. doi: 10.1080/1042819031000079195.
- Nicholson B.T., Bhatti R.M., Glassman L. Extranodal Lymphoma of the Breast. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54 (4): 711–26. doi: 10.1016/j.rcl.2016.03.005.
- Ou X., Zhang J., Wang J., Pang F., Wang Y., Wei X., Ma X. Radiomics based on 18 F-FDG PET/CT could differentiate breast carcinoma from breast lymphoma using machine-learning approach: A preliminary study. *Cancer Med*. 2020; 9(2): 496–506. doi: 10.1002/cam4.2711.
- Bicchierai G., Rigacci L., Miele V., Meattini I., De Benedetto D., Selvi V., Bianchi S., Livi L., Nori J. Role of core needle biopsy in primary breast lymphoma. *Radiol Med*. 2017; 122(9): 651–5. doi: 10.1007/s11547-017-0773-3.
- Gkali C.A., Chalazonitis A.N., Feida E., Giannos A., Sotiropoulou M., Dimitrakakis C., Loutradis D. Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Breast: Ultrasonography, Elastography, Digital Mammography, Contrast-Enhanced Digital Mammography, and Pathology Findings. *Ultrasound Q*. 2015; 31(4): 27982. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000151.

Поступила/Received 08.05.2020
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дудникова Екатерина Александровна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8202-8396. Researcher ID (WOS): C-8937-2012. Author ID (Scopus): 57204198959. ORCID: 0000-0002-8218-8515.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Муравлева Альбина Владимировна, врач-гематолог отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Кравчук Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9547-1543. Researcher ID (WOS): J-2342-2017. Author ID (Scopus): 56901120000. ORCID: 0000-0002-2048-3404.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной

диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-0549. Researcher ID (WOS): C-8942-2012. Author ID (Scopus): 8095971500. ORCID: 0000-0002-7274-6229.

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). SPIN-код: 7672-1029. Researcher ID (WOS): I-9417-2017. Author ID (Scopus): 7201879486. ORCID: 0000-0001-5294-778X.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6636-7192. Researcher ID (WOS): J-2379-2017. Author ID (Scopus): 8095971600. ORCID: 0000-0003-3800-6988.

Лукина Наталья Михайловна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2094-9820. Researcher ID (WOS): R-2890-2018. ORCID: 0000-0002-0693-7510.

Шаталова Василиса Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9016-1428.

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения онкогинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1441-0681. Author ID (РИНЦ): 780619. Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4415-0138. Researcher ID (WOS): J-6951-2017. Author ID (Scopus): 57195555542. ORCID: 0000-0001-7829-2515.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7587-0560. Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дудникова Екатерина Александровна: разработка концепции, планирование научной работы, составление черновика рукописи.

Чернов Владимир Иванович: разработка концепции, интерпретация данной работы, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Муравлева Альбина Владимировна: окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кравчук Татьяна Леонидовна: окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Зельчан Роман Владимирович: окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Медведева Анна Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Брагина Ольга Дмитриевна: анализ научной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Симолина Елена Ивановна: разработка концепции и планирование научной работы.

Попова Наталия Олеговна: анализ данной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Высоцкая Виталина Васильевна: разработка концепции и планирование научной работы, анализ рукописи.

Лукина Наталья Михайловна: разработка концепции и планирование научной работы.

Шаталова Василиса Андреевна: анализ данной работы.

Шпилева Ольга Владимировна: разработка концепции и планирование научной работы.

Гольдберг Алексей Викторович: планирование научной работы, интерпретация данной работы.

Гольдберг Виктор Евгеньевич: разработка концепции и планирование научной работы, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Проекта 075-15-2019-1925 Постановление Правительства РФ 220.2019, финансируемого Министерством науки и высшего образования РФ.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Dudnikova, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8937-2012. Author ID (Scopus): 57204198959. ORCID: 0000-0002-8218-8515.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Research Centrum for Oncotheranostics, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0001-8753-7916.

Albina V. Muravleva, MD, Hematologist, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Tatyana L. Kravchuk, MD, PhD, Hematologist, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2342-2017. Author ID (Scopus): 56901120000. ORCID: 0000-0002-2048-3404.

Roman V. Zelchan, PhD, MD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Researcher, Research Centrum for Oncotheranostics, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8597-2012. Author ID (Scopus): 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-7455-2012. Author ID (Scopus): 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Olga D. Bragina, PhD, MD, Junior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): E-9732-2017. Author ID (Scopus): 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Elena I. Simolina, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8942-2012. Author ID (Scopus): 8095971500. ORCID: 0000-0002-7274-6229.

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

Vitalina V. Vysockaja, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-2379-2017. Author ID (Scopus): 8095971600. ORCID: 0000-0003-3800-6988.

Natalia M. Lukina, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2890-2018. ORCID: 0000-0002-0693-7510.

Vasilisa A. Shatalova, MD, PhD, Oncologist, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Olga V. Shpileva, MD, Junior Researcher, Gynecological Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): I-9567-2017. Author ID (Scopus): 55249947400. ORCID: 0000-0003-0617-4688.

Alexey V. Goldberg, MD, Junior Researcher, Radiation Diagnostics Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): J-6951-2017. Author ID (Scopus): 5719555542. ORCID: 0000-0001-7829-2515.

Viktor E. Goldberg, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8911-2012. Author ID (Scopus): 54420064600. ORCID: 0000-0003-4753-5283.

AUTHOR CONTRIBUTION

Yekaterina A. Dudnikova: study conception, planning of a scientific work, drafting a manuscript.

Vladimir I. Chernov: study conception, interpretation of this work, final approval of the published version of the manuscript.

Albina V. Muravleva: the final approval of the published version of the manuscript, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Tatyana L. Kravchuk: the final approval of the published version of the manuscript, a critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Roman V. Zelchan: final approval of the published version of the manuscript.

Anna A. Medvedeva: analysis of this work, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Olga D. Bragina: analysis of this work, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Elena I. Simolina: significant contribution to the development of the concept and planning of scientific work.

Nataliya O. Popova: analysis of this work, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Vitalina V. Vysockaja: study conception, planning of scientific work, analysis of the manuscript.

Natalia M. Lukina: study conception, planning of scientific work.

Vasilisa A. Shatalova: analysis of this work.

Olga V. Shpileva: study conception, planning of scientific work.

Alexey V. Goldberg: planning of scientific work, interpretation of this work.

Viktor E. Goldberg: study conception, planning of scientific work, final approval of the published version of the manuscript.

Funding

This work was financially supported by Project 075-15-2019-1925 Decree of the Government of the Russian Federation 220.2019, funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.